

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 8 月 29 日 (29.08.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/066465 A1

(51) 国際特許分類: C07D 405/12,
405/06, 249/08, 417/06, 403/06, 403/14, 403/12, A61K
31/41, 31/675, 31/496, 31/427, 31/506, 31/4178, 31/517,
C07F 9/6518, 9/6558 // A61P 31/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/01500

(22) 国際出願日: 2002 年 2 月 20 日 (20.02.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-046890 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三共株
式会社 (SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒
103-8426 東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号 Tokyo
(JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 森 誠
(MORI Makoto) [JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広
町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo (JP). 神子島

佳子 (KAGOSHIMA, Yoshiko) [JP/JP]; 〒140-8710 東
京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内 Tokyo
(JP). 内田 琢也 (UCHIDA, Takuya) [JP/JP]; 〒140-8710
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Tokyo (JP). 鴻巣 俊之 (KONOSU, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒
140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株
式会社内 Tokyo (JP). 柴山 貴洋 (SHIBAYAMA, Takahiro)
[JP/JP]; 〒140-8710 東京都品川区広町1丁目2番58号
三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 大野 彰夫, 外 (OHNO, Akio et al.); 〒140-8710
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内
Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): AU, BR, CA, CN, CO, CZ, HU, ID, IL,
IN, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, SK, US, VN, ZA.

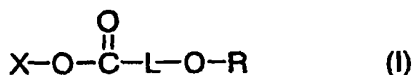
(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: WATER-SOLUBLE TRIAZOLE FUNGICIDE

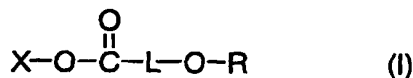
(54) 発明の名称: 水溶性トリアゾール抗真菌剤



represents -P(=O)(OH)₂, etc.] or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約:

一般式(I)



[式中、

Xは、式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する基を示し、Lは、-(隣接置換C
₆-C₁₀アリール)CH₂-基等を示し、Rは、-P(=O)(OH)₂基等を示す。]

で表されるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

WO 02/066465 A1

- 1 -

明 細 書

水溶性トリアゾール抗真菌剤

〔技術分野〕

本発明は、医薬（特に注射剤）として優れた薬物動態及び抗真菌活性を有するトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩、並びにそれを有効成分とする医薬（特に、抗真菌剤）に関する。

〔背景技術〕

これまで、真菌感染症治療剤として、様々なトリアゾール化合物が報告されている。例えば、特開平8-333350号公報、特開平11-80135号公報、特開平10-279567号公報、及び特開2001-342187号公報には、第三級水酸基を有するトリアゾール化合物が記載されている。特開昭62-14766号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール（フルコナゾール）が記載されている。特開平8-53426号公報には、3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール（ラブコナゾール）が記載されている。

15 WO 99/45008号公報には、2-(2,5-ジフルオロフェニル)-3-[4-(4-シアノフェニル)チアゾール-2-イル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール（R00094815）が記載されている。特許第2625584号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロ-4-ピリミジニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール（ボリコナゾール）が記載されている。特開平9-183769号公報には、1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1-テトラゾリル)フェニル]-2-イミダゾリジノン（TAK-456）が記載されている。特開平11-240871号公報には、2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(エチルスルホニル)-1,1-ジフルオロ-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-プロパノール（SS750）が記載されている。W098/31675号公報には、(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-[4-[4-[3-オキソ-2-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-2H-1,2,4-トリアゾール-4-イル]フェニル]-1-ピペラジニル]-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール（Syn-2869）が記載されている。W097/05130号公報には、7-クロロ-3-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]キナゾリン-4(3H)-オン（UR-9825）が記

20

25

載されている。その他、特許第3050982号公報、W095/25107号公報、W000/27852号公報、W001/66551号公報、及びW001/79196号公報には、類似のトリアゾール化合物が記載されている。

また、W000/30655号公報、W099/61017号公報及びW001/52852号公報には、真菌感染症治療剤の水溶性を改善するための、メチレンジオキシ基を介するエステル化合物が記載されている。

真菌感染症治療剤は、その対象となる真菌の種類や感染の様態によって投与形態が異なる。この投与形態には、例えば経口投与及び注射投与があるが、これら投与方法には一長一短があるため、真菌感染症治療剤は、経口投与及び注射剤投与のいずれも可能なことが望ましい。しかし、上に示したトリアゾール真菌感染症治療剤は、優れた抗真菌活性を有しながらも水溶性が低いために注射剤として投与することが困難であるという欠点を有する。

この低水溶性を改善する手段としては、水酸基を水溶性が高まるようなエステル基へ変換することが考えられるが、これら治療剤が共通して有する水酸基は第三級水酸基であるため、その反応性の低さ故に投与後体内において当該エステル基が速やかに開裂せず、活性本体が現れないという不都合が生じる。また、メチレンジオキシ基を介するエステル化合物は、開裂の際にホルムアルデヒドを生じる。

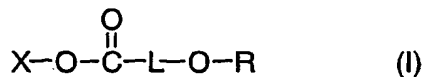
そこで、本発明が解決しようとする課題は、水溶性が高く、生体内で速やかに開裂し、かつ開裂の際にホルムアルデヒドを発生しないため安全である、第三級水酸基においてエステル化されたトリアゾール化合物を提供することにある。本発明に係る第三級水酸基におけるエステル基を有するトリアゾール化合物は、これまで知られていなかった。

[発明の開示]

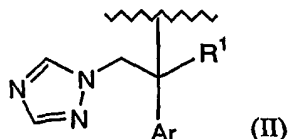
本発明者らは、本発明に係る第三級水酸基におけるエステル基の発案・合成を行い、本発明に係るトリアゾール化合物が、安価・容易に製造可能であり、化学的安定性に優れ、高い水溶性を有し、生体内で速やか且つ高変換率でエステル基の開裂を起こし優れた抗真菌活性を示し、開裂の際にホルムアルデヒドを発生せず、臓器選択性に優れ、好ましい動態と高い安全性を示すことから、医薬（特に、抗真菌剤）として（特に注射剤として）有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

- 3 -

本発明は、一般式 (I)



[式中、Xは、一般式 (II)]



(式中、Arは、ハロゲン原子及びC₁－C₆ハロゲン化アルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₆－C₁₀アリール基を示し、R¹は、有機残基を示す。) で表される基 (但し、式X-OHで表される化合物は抗真菌活性を有する。) を示し、

Lは一般式－L^a－L^b－

[式中、L^aは、単結合、酸素原子、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₆－C₁₀アリール基、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い複素環基、又は、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₃－C₇シクロアルキル基を示し、

L^bは、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁－C₅アルキレン基を示す。] で表される基を示し、

Rは、水素原子、置換基群βより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁－C₆アルカノイル基、式－C(O)－NR²R³ (式中、R²及びR³は、それぞれ独立して水素原子又はC₁－C₆アルキルを示すか、或いは、R²及びR³はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。) で表される基、又は、－P(=O)(OH)₂基を示す。]

で表されるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩である。

<置換基群α>

C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、C₁－C₆アルキルアミノ基、ジC₁－C₆アルキルアミノ基、アミノC₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルキルアミノC₁－C₆アルキル基、ジC₁－C₆アルキルアミノC₁－C₆アルキル基、カルボキシ基、－O－P(=O)(OH)₂基、及び、－O－P(=O)(

(OH)₂基で1置換されたC₁ - C₆アルキル基。

<置換基群β>

水酸基、式-Q-NR^{2'}R^{3'} [式中、Qは、単結合又はカルボニル基を示し、R^{2'}及びR^{3'}は、それぞれ独立して水素原子又はC₁ - C₆アルキルを示すか、或いは、R^{2'}及びR^{3'}

- 5 はそれらが結合する窒素原子と一緒にとなって4員乃至7員含窒素複素環（当該含窒素複素環は、同一又は異なるC₁ - C₆アルキル基で1乃至2置換されてもよい。）を形成する基を示す。] で表される基、カルボキシ基、-O-P(=O)(OH)₂基、及び、-SO₃H基。

- 上記一般式(I)で表される化合物、又は、その薬理学上許容される塩において、好適
10 には、

(1) L^aが置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₆ - C₁₀アリール基、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い複素環基、又は、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₃ - C₇シクロアルキル基であるトリアゾール化合物又はその薬理
15 上許容される塩であり、

(2) X-O-C(=O)-基と結合する-L^a-基中の炭素原子と、-L^b-O-R基と結合する-L^a-基中の炭素原子とが互いに隣接するものであるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

- (3) L^bがメチレン基又は置換基群αより選択される同一又は異なる置換基で1乃至2
20 置換されたメチレン基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

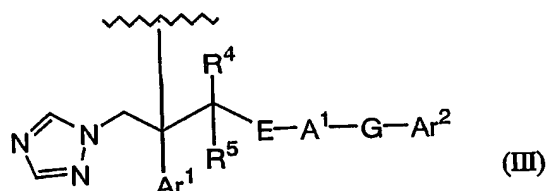
(4) Lが、-(o-フェニレン)-CH₂-基、又は、置換基群αより選択される置換基で1置換された-(o-フェニレン)-CH₂-基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

- (5) Lが、置換基群αより選択される置換基で1置換された-(o-フェニレン)-C
25 H₂-基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

(6) Rが水素原子であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

(7) Rが置換基群βより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁ - C₆アルカノイル基である、トリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

- (8) Rが、 $-P(=O)(OH)_2$ 基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (9) α がメチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及び $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 基からなる置換基群 $\alpha 1$ であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (10) β がアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、及び、ジ C_1-C_6 アルキルアミノ基からなる置換基群 $\beta 1$ であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (11) β がジ C_1-C_6 アルキルアミノ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (12) β がN, N-ジメチルアミノ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (13) β がカルボキシ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (14) β が同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基を1乃至2個有しても良い4員乃至7員含窒素複素環基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (15) β が同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基で1乃至2置換された4員乃至7員含窒素複素環基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (16) β が4-メチル-1-ピペラジニル基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (17) β が、式 $-C(O)-W$ (式中、Wは、同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基を1乃至2個有しても良い4員乃至7員含窒素複素環基を示すであり、)で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (18) β が、式 $-C(O)-W^1$ (式中、 W^1 は、同一又は異なる C_1-C_6 アルキルで1乃至2置換された4員乃至7員含窒素複素環基を示すであり、)で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (19) β が、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、
- (20) Xが、一般式(III)



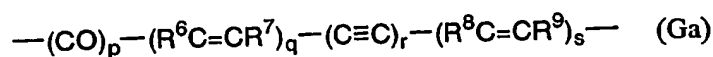
[式中、 Ar^1 は、ハロゲン原子及びトリフルオロメチル基よりなる群から選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いフェニル基を示し、

Ar^2 は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いフェニル基、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良

- 5 い単環式ヘテロアリール基、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いナフチル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い縮合二環式ヘテロアリール基を示し、

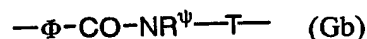
Eは、メチレン基、又は、式 $-S(O)_{n1}-$ （式中、 $n1$ は0乃至2の整数を示す。）で表される基を示し、

- 10 A^1 は、 C_4-C_7 シクロアルキル基又はヘテロシクリル基を示し、
 R^4 及び R^5 は、独立に水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、
 G は、式(Ga)



（式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロゲン原子を1乃至5個有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示し、

- 15 p は、0乃至1の整数を示し、
 q は、0乃至3の整数を示し、
 r 及び s は、独立に0乃至2の整数を示す。）で表される基、
 又は、式(Gb)



- （式中、 Φ は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いフェニレン基、又は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いナフチレン基を示し、
- 20

- 7 -

R^7 は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Tは、単結合、又は、直鎖若しくは分枝 C_1-C_8 アルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

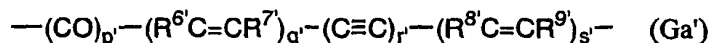
(21) (20)において、 $A r^2$ が、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いフェニル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い単環式ヘテロアリアル基であり、

Eが、式 $-S(O)_{n1}-$ (式中、 $n1$ は0乃至2の整数を示す。)で表される基であり、

R^4 が C_1-C_4 アルキル基であり、

R^5 が水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、

10 Gが、式 (Ga')



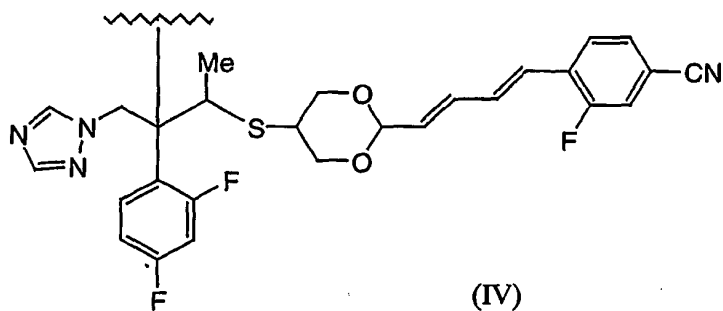
(式中、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、及び $R^{9'}$ は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロゲン原子を1乃至5個有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示し、

p' は、0乃至1の整数を示し、

q' 、 r' 及び s' は、独立に0乃至2の整数を示す。)で表される基であるトリアゾール

15 ル化合物又はその薬理上許容される塩であり、

(22) Xが式(IV)

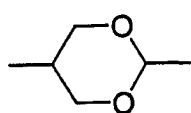


で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

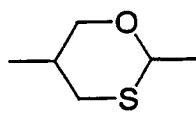
(23) (20)において、

Eが、メチレン基であり、

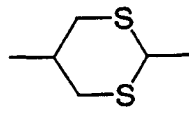
20 A^1 が



(B1)



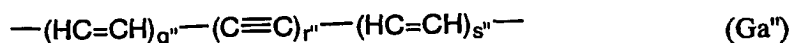
(B2)



(B3)

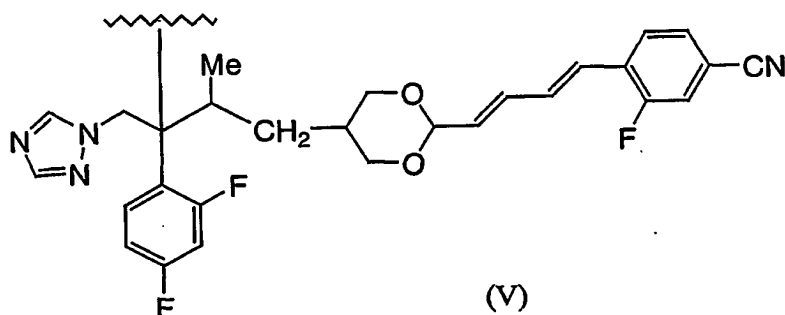
からなる群から選択される基であり、

Gが、式 (Ga'')



(式中、 q'' は、0 乃至 3 の整数を示し、 r'' 及び s'' は、独立に 0 乃至 2 の整数を示す。但し、 q'' 、 r'' 及び s'' の和は 3 以下である。) で表される基であるト

- 5 リアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、



(V)

(24) Xが式(V)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

(25) (20) において、

Ar^2 が、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良い

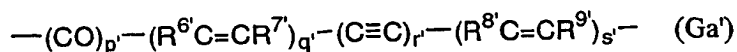
- 10 ナフチル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良い縮合二環式ヘテロアリール基であり、

Eが式 $-S(O)_{n1}-$ (式中、 $n1$ は 0 乃至 2 の整数を示す。) で表される基であり、

R^4 が C_1-C_6 アルキル基であり、

R^5 が水素原子であり、

- 15 Gが、式 (Ga')



(式中、 R^6' 、 R^7' 、 R^8' 、及び R^9' は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロ

ゲン原子を 1 乃至 5 個有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示し、

p' は、0 乃至 1 の整数を示し、

q' 、 r' 及び s' は、独立に 0 乃至 2 の整数を示す。) で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

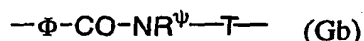
5 (26) (20) において、

$A r^2$ が、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良いフェニル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良いナフチル基であり、

E が、メチレン基、又は、硫黄原子であり、

10 R^5 が水素原子であり、

G が、式 (Gb)



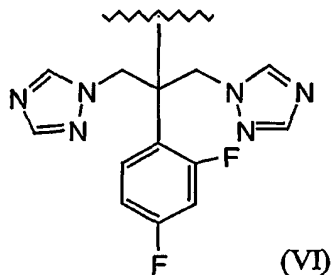
(式中、 Φ は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いフェニレン基、又は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いナフチ

15 レン基を示し、

R^{Ψ} は、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

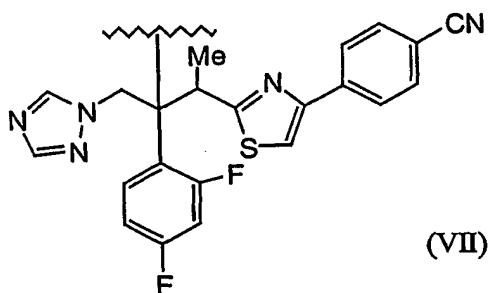
T は、単結合、又は、直鎖若しくは分枝 C_1-C_6 アルキレン基を示す。) で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

(27) X が、式 (VI)



20 で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

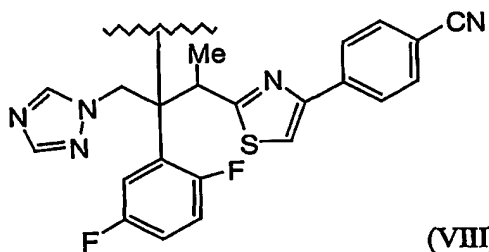
(28) X が、式 (VII)



(VII)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

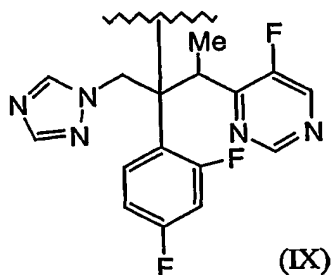
(29) Xが、式(VIII)



(VIII)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

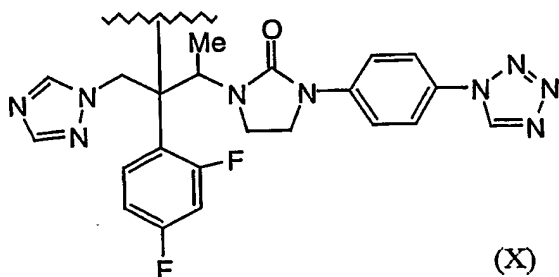
(30) Xが、式(IX)



(IX)

5 で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

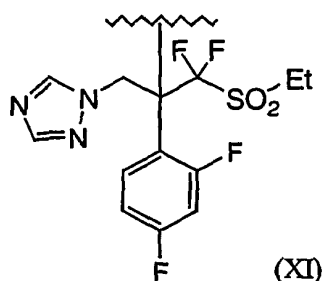
(31) Xが、式(X)



(X)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

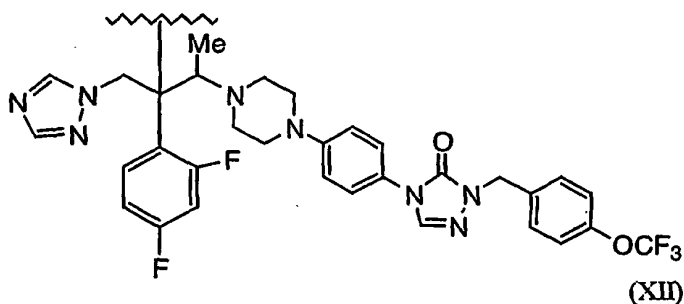
(32) Xが、式(XI)



(XI)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

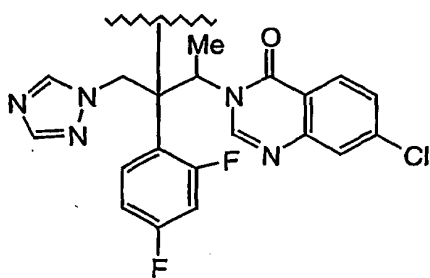
(33) Xが、式(XII)



(XII)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩であり、

5 (34) Xが、式(XIII)



(XIII)

で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩である。

<置換基群γ>

ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、
置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁-C₆ア
10 ルキル基、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い
C₁-C₆アルコキシ基、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を
有しても良いC₁-C₆アルカノイル基、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至

- 5 5個の置換基を有しても良い C_2-C_6 アルカノイルオキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_5 アルカノイルアミノ基、式 $-C(O)-NR^{2a}R^{3a}$ （式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は、それぞれ独立して水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、或いは、 R^{2a} 及び R^{3a} はそれらが結合する窒素原子と一緒にとなって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。）で表される基、式 $-S(O)_{\mu 1}-R^{\epsilon 1}$ （式中、 $\mu 1$ は0乃至2の整数を示し、 $R^{\epsilon 1}$ は置換基群 η より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示す。）で表される基、式 $-S(O)_{\mu 2}-O-R^{\epsilon 2}$ （式中、 $\mu 2$ は0乃至2の整数を示し、 $R^{\epsilon 2}$ は置換基群 η より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示す。）で表される基、式 $-O-S(O)_{\mu 3}-R^{\epsilon 3}$ （式中、 $\mu 3$ は0乃至2の整数を示し、 $R^{\epsilon 3}$ は置換基群 η より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示す。）で表される基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いイミダゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いピラゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いトリアゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いテトラゾリル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換された C_1-C_6 アルキル基。

<置換基群 δ >

- 20 C_1-C_4 アルキル基、同一又は異なるハロゲン原子で1乃至5置換された C_1-C_4 アルキル基、及び、ハロゲン原子。

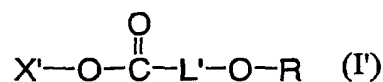
<置換基群 ζ >

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、及び、 C_1-C_6 アルコキシ基。

<置換基群 η >

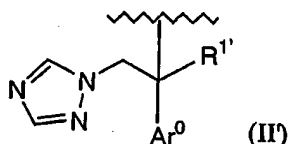
ハロゲン原子、及び、水酸基。

- 25 又、本発明のトリアゾール化合物の一部は下記の一般式(I')



で表されるトリアゾール化合物又は薬理上許容される塩、である。

X' は、一般式(II')



[式中、

Ar⁰は、C₆-C₁₀アリール基(置換分として、ハロゲン原子及びC₁-C₆ハロゲン化アルキル基からなる群から選択される基を有していてもよい。)を示す。

R^{1'}は、有機残基を示す。]

で表され、式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する基を示す。

L'は、C₃-C₄アルキレン基(後述する置換分α₀を1乃至3個有していてもよい。)、-O-(C₂-C₃アルキレン)基(後述する置換分α₀を1乃至3個有していてもよい。)、-(隣接置換C₆-C₁₀アリール)CH₂-基(後述する置換分α₀を1乃至3個有していてもよい。)、又は-(隣接置換C₃-C₇シクロアルキル)CH₂-基(後述する置換分α₀を1乃至3個有していてもよい。)を示す。

R'は、水素原子、C₁-C₆アルカノイル基、C₁-C₆アルカノイル基(後述する置換分β₀を1乃至3個有する。)、又は-P(O)(OH)₂基を示す。

置換分α₀は、C₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、R^{2 0}R^{3 0}N-基(R^{2 0}及びR^{3 0}は、それぞれ独立して水素原子又はC₁-C₆アルキルを示す。)、R^{2 0}R^{3 0}N(C₁-C₆アルキル)-基(R^{2 0}及びR^{3 0}は、前述と同意義を示す。)、カルボキシル基、(HO)₂P(O)O-基及び(HO)₂P(O)O(C₁-C₆アルキル)-基からなる群から選択される基を示す。

置換分β₀は、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、-OP(O)(OH)₂基及び-SO₃H基からなる群から選択される基を示す。

「アリール基」とは芳香族炭化水素環基をいい、C₆-C₁₀アリール基としては、例えばフ

エニル、1-ナフチル及び2-ナフチルを挙げることができ、好適にはフェニルである。

「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子を挙げることができ、好適にはフッ素原子又は塩素原子である。

「アルキル基」とは、直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基をいい、 C_1 - C_4 アルキル基
5 としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-
ブチル、及びt-ブチルを挙げることができ、 C_1 - C_6 アルキル基としては、これらに加えて
ペンチル、s-ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロ
ピル、ヘキシル、4-メチルペンチル（イソヘキシル）、3-メチルペンチル、2-メチルペン
チル、1-メチルペンチル（s-ヘキシル）、3,3-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1
10 ,1-ジメチルブチル、1,2-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、2,3-ジメチルブチル、
及び2-エチルブチルを挙げることができ、好適には C_1 - C_4 アルキル基であり、更に好適に
は C_1 - C_2 アルキル基であり、最適にはメチル基である。

「アルコキシ基」とは、直鎖状又は分枝鎖状のアルコキシ基をいい、 C_1 - C_4 アルコキシ
基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソ
15 ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシを挙げることができ、 C_1 - C_6 アルコキシ基としては
、これらに加えてペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、1-
エチルプロポキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチ
ルペントキシ、3,3-ジメチルブトキシ、2,2-ジメチルブトキシ、1,1-ジメチルブトキシ、
1,2-ジメチルブトキシ、1,3-ジメチルブトキシ、2,3-ジメチルブトキシ、及び2-エチルブ
20 トキシを挙げることができ、好適には C_1 - C_4 アルコキシ基であり、更に好適には C_1 - C_2 アル
コキシ基であり、最適にはメトキシ基である。

「ハロゲン化アルキル基」とは、前述したアルキル基の水素原子が1乃至5個のハロゲ
ン原子により置換された1価の基をいい、 C_1 - C_6 ハロゲン化アルキル基としては、例えば
トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジプロモ
25 メチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、2,2,2-トリクロロエチル、2-プロ
モエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2-ヨードエチル、ペンタフルオロエチル
、3-クロロプロピル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシル、及び2,2-ジプロモエチルを
挙げる事ができ、好適には C_1 - C_4 ハロゲン化アルキル基であり、更に好適には C_1 - C_2 ハロ

ゲン化アルキル基であり、最適にはトリフルオロメチルである。

「アルキレン基」とは、直鎖飽和炭化水素の両鎖端の水素原子1個ずつを除いて誘導される2価の基をいい、例えばメチレン ($-(\text{CH}_2)-$)、エチレン ($-(\text{CH}_2)_2-$)、トリメチレン ($-(\text{CH}_2)_3-$) 及びテトラメチレン ($-(\text{CH}_2)_4-$) を挙げることができ、 L' が単結合である場合好適にはトリメチレンであり、 L' が酸素原子である場合好適にはエチレンであり、 L' が置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い C_6-C_{10} アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い複素環基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い C_3-C_7 シクロアルキル基である場合好適にはメチレンである。 L' における

10 $-0-(\text{C}_2-\text{C}_3 \text{ アルキレン})$ 基としては $-0-(\text{CH}_2)_2-$ 基、及び $-0-(\text{CH}_2)_3-$ 基を挙げることができ、好適には $-0-(\text{CH}_2)_2-$ 基である。

「アルカノイル基」とは、カルボニル基に水素原子又は前述したアルキル基が結合した1価の基をいい、 C_1-C_6 アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ピバロイル、バレリル、及びイソ

15 バレリルを挙げることができ、好適には C_1-C_4 アルカノイル基である。

「アルカノイルオキシ基」とは、前述の「アルカノイル基」が酸素原子に置換した基をいい、 C_2-C_6 アルカノイルオキシ基としては、例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、ピバロイルオキシ、バレリルオキシ、及びイソバレリルオキシを挙げることができ、好適には C_1-C_4 アル

20 カノイルオキシ基である。

「アルカノイルアミノ基」とは、前述の「アルカノイル基」がアミノ基に置換した基をいい、 C_2-C_6 アルカノイルアミノ基としては、例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ペンタノイルアミノ、ピバロイルアミノ、バレリルアミノ、及びイソバレリルアミノを挙げることができ、好適には C_1-C_4 アル

25 カノイルアミノ基である。

「アルコキシカルボニル基」とは、前述の「アルコキシ基」がカルボニル基に置換した基をいい、 C_2-C_6 アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、

イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニルを挙げることができ、 C_2 - C_7 アルコキシカルボニル基としては、これらに加えてペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、1-エチルプロポキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,1-ジメチルブトキシカルボニル、1,2-ジメチルブトキシカルボニル、1,3-ジメチルブトキシカルボニル、2,3-ジメチルブトキシカルボニル、及び2-エチルブトキシカルボニルを挙げることができ、好適には C_2 - C_5 アルコキシカルボニル基であり、更に好適には C_2 - C_3 アルコキシカルボニル基であり、最適にはエトキシカルボニル基である。

「 C_1 - C_6 アルキルアミノ基」とは、前述した C_1 - C_6 アルキル基がアミノ基に1置換した基を言い、そのような基としては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、イソヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3,3-ジメチルブチルアミノ、2,2-ジメチルブチルアミノ、1,1-ジメチルブチルアミノ、1,2-ジメチルブチルアミノ、1,3-ジメチルブチルアミノ、2,3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノを挙げる事ができ、好適にはメチルアミノである。

「ジ C_1 - C_6 アルキルアミノ基」とは、前述した C_1 - C_6 アルキル基がアミノ基に2置換した基を言い、そのような基としては、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジs-ブチルアミノ、ジtert-ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ1-エチルプロピルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジイソヘキシルアミノのような炭素数2乃至12個の直鎖又は分枝鎖ジアルキルアミノ基を挙げることができ、好適には、ジメチルアミノ又はジエチルアミ

ノであり、更に好適には、ジエチルアミノである。

「 $R^{20}R^{30}N$ -基 (R^{20} 及び R^{30} は、それぞれ独立して水素原子又は C_1-C_6 アルキルを示す。)」とは、アミノ基、「 C_1-C_6 アルキルアミノ基」、又は、「ジ C_1-C_6 アルキルアミノ基」であり、好適にはアミノ、ジメチルアミノ
5 又はジエチルアミノであり、更に好適にはジエチルアミノである。

「アミノ C_1-C_6 アルキル基」とは、アミノ基が前述した C_1-C_6 アルキル基に1置換した基を言い、そのような基としては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、アミノヘキシル、2-アミノエチルを挙げる事ができ、好適には、アミノメチルである。

10 「 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基」とは、前述した C_1-C_6 アルキル基が前述したアミノ C_1-C_6 アルキル基のアミノ基に1置換した基を言い、そのような基としては、例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ペンチルアミノメチル、ヘキシルアミノメチルを挙げ
15 る事ができ、好適には、メチルアミノメチルである。

「ジ C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基」とは、前述した C_1-C_6 アルキル基が前述したアミノ C_1-C_6 アルキル基のアミノ基に2置換した基を言い、そのような基としては、例えば、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジイソプロピルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジエチルアミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノプロピル、ジエチルアミノブチル、ジエチルアミノペンチル、ジエチルアミノヘキシルを挙げる事ができ、好適には、
20 ジエチルアミノメチル基である。

「 $R^{20}R^{30}N(C_1-C_6\text{アルキル})$ -基」とは、前述した $R^{20}R^{30}N$ -基により1個置換された C_1-C_6 アルキル、即ち、「アミノ C_1-C_6 アルキル基」、「 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基」、又は、「ジ C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基」であり、好適には $R^{20}R^{30}N-CH_2$ -基であり、更に好適にはジエチルアミノメチル基である。
25

「シクロアルキル基」とは、環状飽和脂肪族炭化水素基をいい、 C_3 - C_7 シクロアルキル環基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロヘプチルを挙げることができ、好適には C_3 - C_6 シクロアルキル基である。

「含窒素複素環」とは、窒素原子を1乃至3個有する4乃至7員複素環基をいい、その
5 ような基としては、例えば、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソ
オキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、
チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、
アゼチジニル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソ
オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、
10 モルホリニル、チオモルホリニル、ピラゾリニル、ピロリニル、イミダゾリニル、アゼピ
ニル、アゼパニル、ジアゼピニルを挙げる事ができ、好適には、4乃至7員飽和複素環基
であり、更に好適には、ピペラジニルである。

「単環式ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選
択されるヘテロ原子を1乃至4個有する5乃至6員単環式の芳香族性を有する複素環基
15 をいい、例えばフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル
、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、トリアゾ
リル、チアジアゾリル、テトラゾリル等の5員単環式ヘテロアリール；及びピリジル、ピ
リダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等の6員単環式ヘテロアリールを挙げることがで
き、好適には5員単環式ヘテロアリールであり、更に好適にはフリル、チエニル又はピリ
20 ジルである。

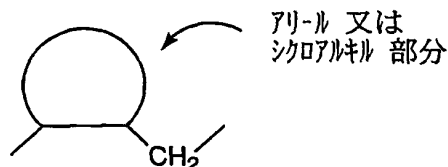
「ヘテロシクリル環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子からなる群から選択さ
れるヘテロ原子を1乃至3個有する4乃至6員の芳香族性を有さない複素環基をいい、例
えばオキセタニル、チエタニル、アゼチジニル等の4員ヘテロシクリル基；テトラヒドロ
フリル、チオラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサ
25 ゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル等の5員ヘテロシクリル基；及びジオ
キサニル、オキサチアニル、ジチアニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、ピペリジニ
ル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等の6員ヘテロシクリル基を挙げるこ
とができ、好適には6員ヘテロシクリル基であり、更に好適にはジオキサニル、オキサチ

アニル又はジチアニルである。

「縮合二環式ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択されるヘテロ原子を1乃至3個有する縮合二環式の芳香族性を有する複素環基をいい、例えばイソベンゾフラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾチオフェニル、
5、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、イソインドリル、インドリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル等の9員多環式ヘテロアリール；及びクロメニル、イソキノリル、キノリル、キナゾリニル等の10員多環式ヘテロアリールを挙げることができ、好適にはキノリル、ベンゾチオフェニル又はインドリルである。

「複素環」とは、上記、「含窒素複素環」、「単環式ヘテロアリール基」、「ヘテロシクリル環基」、及び、「縮合二環式ヘテロアリール基」を全て合わせたものをいい、好適には、「単環式ヘテロアリール基」、及び、「ヘテロシクリル環基」であり、更に好適には、「単環式ヘテロアリール基」である。

一般式(I')中、L'の定義における-(隣接置換C₆-C₁₀アリール)CH₂-基、及び-(隣接置換C₃-C₇シクロアルキル)CH₂-基とは、
15「X-O-C(=O)-基と結合する-L^a-基中の炭素原子と、-L^b-O-R基と結合する-L^a-基中の炭素原子とが互いに隣接する」と同義を示し、それぞれアリール部分及びシクロアルキル部分において互いに隣接する炭素原子上で置換されている次の構造式を示す。



但し、-(隣接置換C₆-C₁₀アリール)CH₂-基のアリール部分がナフタレンである場合には、ナフタレン上の置換位置は、1,8-ジ置換であってもよい。

また、Rが親水性を示さない場合、即ちRがC₁-C₆アルカノイル基である場合、置換基群αは、水酸基、アミノ基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジC₁-C₆アルキルアミノ基、アミノC₁-C₆アルキル基、C₁-C₆アルキルアミノC₁-
25 C₆アルキル基、ジC₁-C₆アルキルアミノC₁-C₆アルキル基、カルボキシ基、-O-

P(=O)(OH)₂基、及び、-O-P(=O)(OH)₂基で1置換されたC₁-C₆アルキル基からなる置換基群α2から選択されることが好ましい。

R¹における「有機残基」とは、炭素を含む基であって、R¹を含む式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する化合物であれば、特に限定はない。

- 5 「抗真菌活性」とは、深在性真菌症、深部皮膚真菌症、表在性真菌症等の真菌感染症（真菌症）に対して治療効果が期待できることをいい、特定の化合物がそのような効果を持つか否かは、当業者であれば、例えば、以下の方法に従って容易に判別することができる。

- 掛かる方法とは、米国National Committee for Clinical Laboratory Standards (NC
10 CLS)によって標準化された測定法 (M27-A, M38-P) 又は、文献 (Journal of Clinical Microbiology, Vol. 38, p. 341-344(2000)) 記載の測定法に従い、真菌症の代表的菌種である Candida 属、Aspergillus 属、Cryptococcus neoformans、又は、Trichophyton 属に対するMIC（最小発育阻止濃度）を測定し、その濃度が予め設定した一定値（好ましくは、64 μg/mL）以下であれば、抗真菌活性を有すると判定する方法を挙げる事ができ
15 る。

本発明に係る化合物における「薬理上許容される塩」とは、一般式(I)中のカルボキシ基、-P(=O)(OH)₂基及び-SO₃H基のような酸性基、並びに、トリアゾール基、アミノ基、ピペリジル基のような塩基性基に対する、医薬化合物において一般的に用いられる塩である。

- 20 一般式(I)中の酸性基に対するそのような塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、ニッケル塩、コバルト塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；t-オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-
25 メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-フェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機アミ

ン塩を挙げることができる。

また、塩基性基に対するそのような塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸の塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のようなアリールスルホン酸塩；オルニチン酸塩、グルタミン酸塩のようなアミノ酸塩；及びフマル酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸のようなカルボン酸塩を挙げることができる。

また、本発明に係る化合物は、大気中に放置しておいたり、再結晶することにより、水分を吸収して吸着水が付いたり、水和物となる場合がある。本発明に係るトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩は、それぞれそのような水和物を含むものとする。

更に、本発明に係る化合物は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合がある。本発明に係るトリアゾール化合物及び薬理上許容される塩は、それぞれそのような溶媒和物を含むものとする。

本発明の化合物には種々の異性体も含まれる。例えば、前記一般式(II)中に不斉炭素が存在するため、これに基づく種々の立体異性体が存在する。また、前記一般式(II)中のR'にも不斉炭素や炭素-炭素二重結合を有する場合があるので、本発明に係る化合物には種々の立体異性体が存在する。その各々、或いはそれら任意の割合の混合物いずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

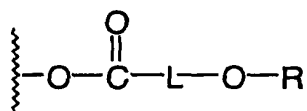
本発明に係るトリアゾール化合物のエステル部分として、例えば、次に掲げる例示表1、1A、2、2A、2B、2C、3に記載する基を挙げることができるが、本発明はこれらの基に限定されるものではない。尚、表中の記号「 \square 」は、直上の図と同じ図であることを示す。

又、表中における略号は、下記の構造式を示す。

略号	構造式
----	-----

1-Azt	
1-Pyrd	
1-Pip	
1-Azp	
Mor	
Thz	
4-Me-1-Piz	

例示表 1

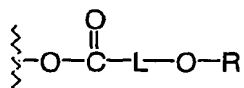


例示番号	L	R
1-1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
1-2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CHO
1-3	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CONH ₂
1-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(=O)COOH
1-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃
1-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
1-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
1-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ OH
1-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
1-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)NH ₂
1-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)COOH
1-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ COOH
1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
1-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂
1-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH
1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	GOCH(NH ₂)COOH
1-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
1-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
1-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH

1-24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-25	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-26	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-27	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-28	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-29	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-30	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-33	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-34	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-35	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-36	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-37	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-38	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-39	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-40	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-41	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	H
1-42	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_3
1-43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2NH_2
1-44	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2COOH
1-45	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-47	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-52	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-53	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-54	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-55	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-56	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-57	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-58	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-59	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-60	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-61	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-62	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-63	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-64	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-65	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-66	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-67	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH

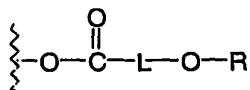
1-68	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-69	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-70	OCH_2CH_2	H
1-71	OCH_2CH_2	CHO
1-72	OCH_2CH_2	CONH_2
1-73	OCH_2CH_2	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
1-74	OCH_2CH_2	COCH_2OH
1-75	OCH_2CH_2	COCH_2NH_2
1-76	OCH_2CH_2	COCH_2COOH
1-77	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-78	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-79	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-80	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
1-81	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
1-82	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-83	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-84	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-85	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{COOH}$
1-86	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$
1-87	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
1-88	OCH_2CH_2	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-89	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-90	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
1-91	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-92	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-93	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
1-94	OCH_2CH_2	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-95	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-96	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-97	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-98	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-99	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-100	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-101	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-102	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-103	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-104	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
1-105	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	COCH_3
1-106	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

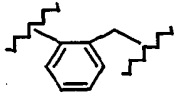
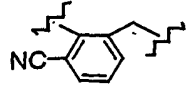
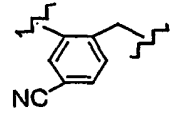
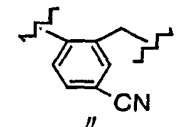
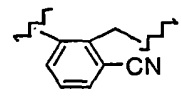
例示表 1 A



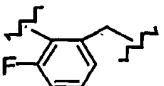
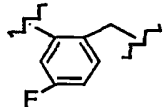
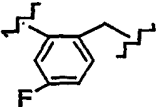
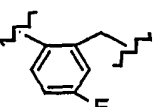
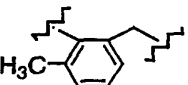
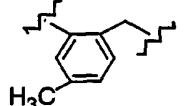
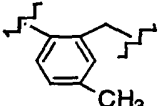
例示番号	L	R
1A-1	CH ₂	H
1A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1A-3	CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1A-4	CH ₂ CH ₂	H
1A-5	CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
1A-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
1A-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
1A-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-17	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-18	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-19	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-20	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-21	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
1A-22	CF ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-23	CF ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-24	CF ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-25	CF ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-26	CF ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
1A-27	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-28	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-29	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-30	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-31	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
1A-32	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-33	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-34	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-35	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
1A-36	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

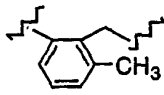
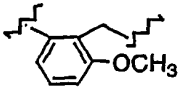
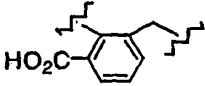
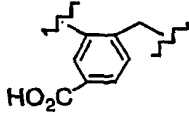
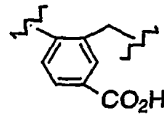
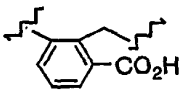
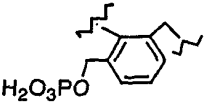
例示表 2



例示番号	L	R
2-1		H
2-2	"	CHO
2-3	"	CONH ₂
2-4	"	C(=O)COOH
2-5	"	COCH ₂ OH
2-6	"	COCH ₂ NH ₂
2-7	"	COCH ₂ COOH
2-8	"	COCH ₂ CH ₂ OH
2-9	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2-10	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-11	"	COCH(CH ₃)NH ₂
2-12	"	COCH(CH ₃)COOH
2-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
2-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2-15	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-16	"	COC(CH ₃) ₂ COOH
2-17	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
2-18	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂
2-19	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH
2-20	"	COCH(NH ₂)COOH
2-21	"	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
2-22	"	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
2-23	"	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
2-24	"	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
2-25	"	P(=O)(OH) ₂
2-26		H
2-27	"	P(=O)(OH) ₂
2-28		H
2-29	"	P(=O)(OH) ₂
2-30		H
2-31	"	P(=O)(OH) ₂
2-32		H

- 27 -

2-33	"	$P(=O)(OH)_2$
2-34		H
2-35	"	$P(=O)(OH)_2$
2-36		H
2-37	"	$COCH_2COOH$
2-38		$COCH_2CH_2COOH$
2-39	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-40	"	$P(=O)(OH)_2$
2-41		H
2-42	"	$COCH_2COOH$
2-43	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-44	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-45	"	$P(=O)(OH)_2$
2-46	"	H
2-47	"	$COCH_2COOH$
2-48	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-49	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-50	"	$P(=O)(OH)_2$
2-51		H
2-52	"	$P(=O)(OH)_2$
2-53		H
2-54	"	$P(=O)(OH)_2$
2-55		H
2-56	"	$P(=O)(OH)_2$

2-57		H
2-58	"	COCH ₂ COOH
2-59	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-60	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-61	"	P (=O) (OH) ₂
2-62		H
2-63	"	COCH ₂ COOH
2-64	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-65	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-66	"	P (=O) (OH) ₂
2-67		H
2-68	"	COCH ₃
2-69	"	COCH ₂ COOH
2-70	"	P (=O) (OH) ₂
2-71		H
2-72	"	COCH ₃
2-73	"	COCH ₂ COOH
2-74	"	P (=O) (OH) ₂
2-75		H
2-76	"	COCH ₃
2-77	"	COCH ₂ COOH
2-78	"	P (=O) (OH) ₂
2-79		H
2-80	"	COCH ₃
2-81	"	COCH ₂ COOH
2-82	"	P (=O) (OH) ₂
2-83		H
2-84	"	COCH ₃
2-85	"	COCH ₂ COOH

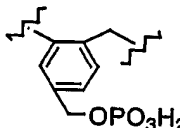
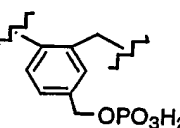
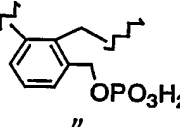
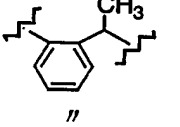
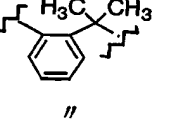
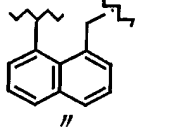
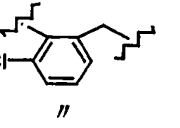
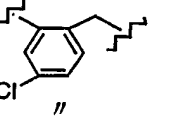
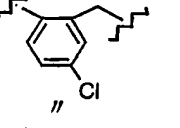
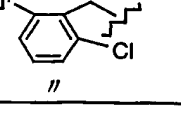
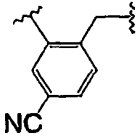
2-86		H
2-87	"	COCH ₃
2-88	"	COCH ₂ COOH
2-89		H
2-90	"	COCH ₃
2-91	"	COCH ₂ COOH
2-92		H
2-93	"	COCH ₃
2-94	"	COCH ₂ COOH
2-95		H
2-96	"	P(=O)(OH) ₂
2-97		H
2-98	"	P(=O)(OH) ₂
2-99		H
2-100	"	P(=O)(OH) ₂
2-101		H
2-102	"	P(=O)(OH) ₂
2-103		H
2-104	"	P(=O)(OH) ₂
2-105		H
2-106	"	P(=O)(OH) ₂
2-107		H
2-108	"	P(=O)(OH) ₂

表 2 A

$$\sim\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{L}-\text{O}-\text{R}$$

例示番号	L	R
2A-1		COCH ₂ NHCH ₃
2A-2	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-3	"	COCH ₂ -(1-Azt)
2A-4	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2A-5	"	COCH ₂ -(1-Pip)
2A-6	"	COCH ₂ -(1-Azp)
2A-7	"	COCH ₂ Mor
2A-8	"	COCH ₂ Thz
2A-9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-10	"	COCH ₂ CONH ₂
2A-11	"	COCH ₂ CONHCH ₃
2A-12	"	COCH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-13	"	COCH ₂ CO-(1-Azt)
2A-14	"	COCH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-15	"	COCH ₂ CO-(1-Pip)
2A-16	"	COCH ₂ CO-(1-Azp)
2A-17	"	COCH ₂ COMor
2A-18	"	COCH ₂ COThz
2A-19	"	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2A-20	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-21	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-22	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
2A-23	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2A-24	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
2A-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
2A-26	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
2A-27	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
2A-28	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-29	"	COCH ₂ CH ₂ CONH ₂
2A-30	"	COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₃
2A-31	"	COCH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-32	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Azt)
2A-33	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-34	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Pip)
2A-35	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Azp)
2A-36	"	COCH ₂ CH ₂ COMor
2A-37	"	COCH ₂ CH ₂ COThz
2A-38	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

2A-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2A-40	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-41	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-42	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-43	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
2A-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-58	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-59	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-60	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-61	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-64	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-65	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-66	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-67	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-68	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-69	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-70	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-71	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-72	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-73	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-74	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-75	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-76	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-77	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-78	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-79	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-80	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$

2A-82	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-83	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-84	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-85	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-86	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-87	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-88	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-89	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-90	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-91	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-92	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-93	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-94	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-95	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-96	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-97	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-98	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-99	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-100	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-101	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-102		CONH_2
2A-103	//	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2A-104	//	COCH_2OH
2A-105	//	COCH_2NH_2
2A-106	//	COCH_2COOH
2A-107	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-108	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-109	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2A-110	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-111	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-112	//	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2A-113	//	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-114	//	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-115	//	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-116	//	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-117	//	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-118	//	COCH_2Mor
2A-119	//	COCH_2Thz
2A-120	//	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-121	//	$\text{COCH}_2\text{CONH}_2$
2A-122	//	$\text{COCH}_2\text{CONHCH}_3$

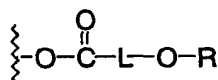
2A-123	"	$\text{COCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-124	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-125	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-126	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-127	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-128	"	$\text{COCH}_2\text{COMor}$
2A-129	"	$\text{COCH}_2\text{COThz}$
2A-130	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-131	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2A-132	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
2A-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-141	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-142	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-146	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-147	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-148	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-149	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-150	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2A-151	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
2A-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-158	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-159	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-163	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-164	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-165	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$

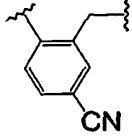
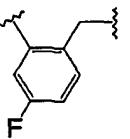
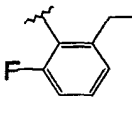
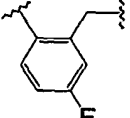
2A-166	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-167	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-168	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2A-169	//	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-170	//	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-171	//	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-172	//	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-173	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-174	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Azt)}$
2A-175	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pyrd)}$
2A-176	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pip)}$
2A-177	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Azp)}$
2A-178	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-179	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-180	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2A-181	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-182	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO-(1-Azt)}$
2A-183	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO-(1-Pyrd)}$
2A-184	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO-(1-Pip)}$
2A-185	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO-(1-Azp)}$
2A-186	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-187	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-188	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2A-189	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-190	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Azt)}$
2A-191	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pyrd)}$
2A-192	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pip)}$
2A-193	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Azp)}$
2A-194	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-195	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-196	//	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2A-197	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-198	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(1-Azt)}$
2A-199	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(1-Pyrd)}$
2A-200	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(1-Pip)}$
2A-201	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(1-Azp)}$
2A-202	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-203	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-204	//	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-(4-Me-1-Piz)}$
2A-205	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-206	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Azt)}$
2A-207	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pyrd)}$
2A-208	//	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO-(1-Pip)}$

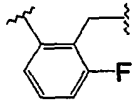
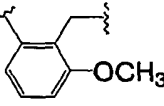
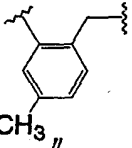
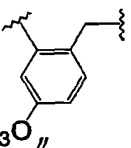
- 35 -

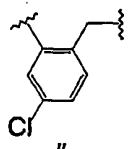
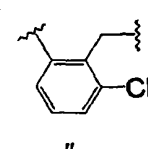
2A-209	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-210	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-211	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-212	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

例示表 2 B

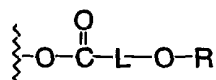


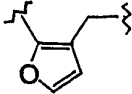
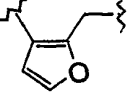
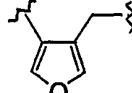
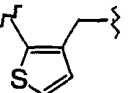
例示番号	L	R	例示番号	L	R
2B- 1		C(=O)COOH	2B- 35		C(=O)COOH
2B- 2	"	COCH ₂ NH ₂	2B- 36	"	COCH ₂ NH ₂
2B- 3	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 37	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 4	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 38	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2B- 39	"	COCH ₂ OH
2B- 6	"	COCH ₂ NHCH ₃	2B- 40	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B- 7	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 41	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 8	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 42	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 43	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 10	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2B- 44	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B- 11	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 45	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 12	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 46	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 13	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 47	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 14	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2B- 48	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B- 15	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 49	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 16	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 50	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 17	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 51	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 18		C(=O)COOH	2B- 52		C(=O)COOH
2B- 19	"	COCH ₂ NH ₂	2B- 53	"	COCH ₂ NH ₂
2B- 20	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 54	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 21	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 55	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 22	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2B- 56	"	COCH ₂ OH
2B- 23	"	COCH ₂ NHCH ₃	2B- 57	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B- 24	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 58	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 25	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 59	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 26	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 60	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 27	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2B- 61	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B- 28	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 62	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 29	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 63	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 30	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 64	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 31	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2B- 65	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B- 32	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 66	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 33	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 67	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 34	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 68	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

2B- 69		C(=O)COOH	2B- 105		C(=O)COOH
2B- 70	"	COCH ₂ NH ₂	2B- 106	"	COCH ₂ NH ₂
2B- 71	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 107	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 72	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 108	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 73	"	COCH ₂ OH	2B- 109	"	COCH ₂ OH
2B- 74	"	COCH ₂ NHCH ₃	2B- 110	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B- 75	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 111	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 76	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 112	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 77	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 113	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 78	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2B- 114	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B- 79	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 115	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 80	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 116	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 81	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 117	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 82	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2B- 118	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B- 83	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 84	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 120	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 85	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 121	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 86		COCH ₂ OH	2B- 122		H
2B- 87	"	C(=O)COOH	2B- 123	"	C(=O)COOH
2B- 88	"	COCH ₂ NH ₂	2B- 124	"	COCH ₂ NH ₂
2B- 89	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 125	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 90	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 126	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 91	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	2B- 127	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2B- 92	"	CONH ₂	2B- 128	"	P(=O)(OH) ₂
2B- 93	"	COCH ₂ NHCH ₃	2B- 129	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B- 94	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 130	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 95	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 131	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 96	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 132	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 97	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2B- 133	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B- 98	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 134	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 99	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 135	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 100	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 136	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 101	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2B- 137	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B- 102	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 138	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 139	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 140	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

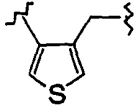
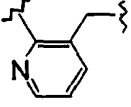
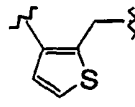
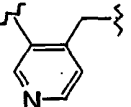
2B- 141		C(=O)COOH	2B- 158		C(=O)COOH
2B- 142	"	COCH ₂ NH ₂	2B- 159	"	COCH ₂ NH ₂
2B- 143	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 160	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 144	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	2B- 161	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B- 145	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2B- 162	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2B- 146	"	COCH ₂ NHCH ₃	2B- 163	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B- 147	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 164	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 148	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 165	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 149	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 166	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 150	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2B- 167	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B- 151	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 168	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 152	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 169	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 153	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 170	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B- 154	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2B- 171	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B- 155	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2B- 172	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B- 156	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2B- 173	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B- 157	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2B- 174	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

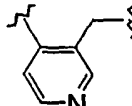
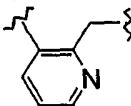
例示表 2 C

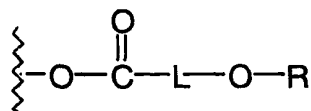


例示番号	L	R	例示番号	L	R
2C- 1		H	2C- 31		H
2C- 2	"	COCH ₂ NH ₂	2C- 32	"	COCH ₂ NH ₂
2C- 3	"	P(=O)(OH) ₂	2C- 33	"	P(=O)(OH) ₂
2C- 4	"	COCH ₂ NHCH ₃	2C- 34	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C- 5	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 35	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 6	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 36	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 7	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 37	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 8	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2C- 38	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C- 9	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 39	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 10	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 40	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 11	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 41	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 12	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2C- 42	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C- 13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 43	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 44	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 15	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2C- 45	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C- 16		H	2C- 46		H
2C- 17	"	COCH ₂ NH ₂	2C- 47	"	COCH ₂ NH ₂
2C- 18	"	P(=O)(OH) ₂	2C- 48	"	P(=O)(OH) ₂
2C- 19	"	COCH ₂ NHCH ₃	2C- 49	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C- 20	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 50	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 21	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 51	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 22	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 52	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 23	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2C- 53	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C- 24	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 54	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 55	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 26	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 56	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 27	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2C- 57	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C- 28	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 58	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 29	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 59	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 30	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2C- 60	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

- 40 -

2C- 61		H	2C- 91		H
2C- 62	"	COCH ₂ NH ₂	2C- 92	"	COCH ₂ NH ₂
2C- 63	"	P(=O)(OH) ₂	2C- 93	"	P(=O)(OH) ₂
2C- 64	"	COCH ₂ NHCH ₃	2C- 94	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C- 65	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 95	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 66	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 96	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 67	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 97	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 68	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2C- 98	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C- 69	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 99	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 70	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 100	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 71	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 101	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 72	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2C- 102	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C- 73	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 74	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 75	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2C- 105	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C- 76		H	2C- 106		H
2C- 77	"	COCH ₂ NH ₂	2C- 107	"	COCH ₂ NH ₂
2C- 78	"	P(=O)(OH) ₂	2C- 108	"	P(=O)(OH) ₂
2C- 79	"	COCH ₂ NHCH ₃	2C- 109	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C- 80	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 110	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 81	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 111	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 82	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 112	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 83	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2C- 113	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C- 84	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 114	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 85	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 115	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 86	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 116	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 87	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2C- 117	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C- 88	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 118	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 89	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 90	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2C- 120	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

2C- 121		H	2C- 136		H
2C- 122	"	COCH ₂ NH ₂	2C- 137	"	COCH ₂ NH ₂
2C- 123	"	P(=O)(OH) ₂	2C- 138	"	P(=O)(OH) ₂
2C- 124	"	COCH ₂ NHCH ₃	2C- 139	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C- 125	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 140	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 126	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 141	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 127	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 142	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 128	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	2C- 143	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C- 129	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 144	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 130	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 145	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 131	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	2C- 146	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C- 132	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	2C- 147	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C- 133	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2C- 148	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C- 134	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	2C- 149	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C- 135	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	2C- 150	"	COCH ₂ CH ₂ COOH



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
3-1		H	3-12		COCH ₃
3-2	"	P(=O)(OH) ₂	3-13	"	COCH ₂ COOH
3-3		H	3-14		H
3-4	"	COCH ₃	3-15	"	COCH ₃
3-5	"	COCH ₂ COOH	3-16	"	COCH ₂ COOH
3-6	"	P(=O)(OH) ₂	3-17		H
3-7		H	3-18	"	P(=O)(OH) ₂
3-8	"	COCH ₃	3-19		H
3-9	"	COCH ₂ COOH	3-20	"	P(=O)(OH) ₂
3-10	"	P(=O)(OH) ₂	3-21		H
3-11		H	3-22	"	P(=O)(OH) ₂

上の表において、好適な基は、例示番号1-1, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-14, 1-15, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-52, 1-57, 1-61, 1-65, 1-69, 1-70, 1-75, 1-76, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-83, 1-84, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-99, 1-103, 2-1, 2-6, 2-7, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-14, 2-15, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-72, 2-73, 2-74, 2-76, 2-77, 2-78, 2-80, 2-81, 2-82, 2-87, 2-88, 2-90, 2-91, 2-93, 2-94, 2-98, 2-100, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-8, 3-9, 3-10, 3-12, 3-13, 3-15, 3-16, 3-18, 3-20, 3-22, 1A-1, 1A-2, 1A-3, 1A-6, 1A-7, 1A-9, 1A-10, 1A-12, 1A-13, 1A-14, 1A-17, 1A-18, 1A-20, 1A-21, 1A-22, 1A-23, 1A-25, 1A-26, 1A-27, 1A-

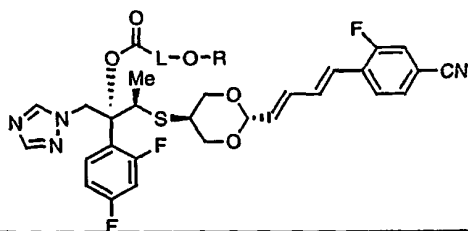
-28, 1A-30, 1A-31, 1A-32, 1A-33, 1A-35, 1A-36, 2A-1, 2A-2, 2A-3, 2A-4, 2A-5, 2A-6, 2A-7, 2A-8, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-23, 2A-24, 2A-25, 2A-26, 2A-27, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-105, 2A-106, 2A-107, 2A-108, 2A-109, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-114, 2A-115, 2A-116, 2A-117, 2A-118, 2A-119, 2A-120
5 , 2A-131, 2A-132, 2A-133, 2A-134, 2A-135, 2A-136, 2A-137, 2A-138, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 2B-6, 2B-7, 2B-9, 2B-10, 2B-11, 2B-14, 2B-23, 2B-24, 2B-26, 2B-27, 2B-28, 2B-31, 2B-40, 2B-41, 2B-43, 2B-44, 2B-45, 2B-48, 2B-57, 2B-58, 2B-60, 2B-61, 2B-62, 2B-65, 2B-74, 2B-75, 2B-77, 2B-78, 2B-79, 2B-82, 2B-92, 2B-93, 2B-94, 2B-96, 2B-97, 2B-98, 2B-101, 2B-128, 2B-146, 2B-147, 2B-148,
10 2B-149, 2B-150, 2B-151, 2B-154, 2B-163, 2B-164, 2B-166, 2B-171, 2C-3, 2C-7, 2C-12, 2C-18, 2C-22, 2C-27, 2C-33, 2C-37, 2C-42, 2C-48, 2C-52, 2C-57, 2C-78, 2C-82, 2C-87, 2C-97, 2C-102, 2C-112, 2C-117, 2C-127, 2C-132, 2C-142及び2C-147の基であり、

更に好適な基は、例示番号1-7, 1-10, 1-15, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-47, 1-76, 1-79, 1-84, 1-94, 2-7, 2-10, 2-15, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61,
15 2-66, 2-87, 2-90, 2-100, 3-4, 3-6, 3-10, 3-12, 1A-9, 1A-13, 2A-1, 2A-2, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-2A-105, 2A-107, 2A-108, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-120, 2A-131, 2A-132, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 2B-7, 2B-9, 2B-14, 2B-24, 2B-26, 2B-31, 2B-41, 2B-43, 2B-58, 2B-60, 2B-65, 2B-75, 2B-77, 2B-82, 2B-92, 2B-94, 2B-96, 2B-101, 2B-128, 2B-147,
20 2B-149, 2B-154, 2B-164, 2B-166及び2B-171の基であり、

より更に好適な基は、例示番号2-25, 2-29, 2A-9, 2A-28, 2A-38, 2A-120, 2A-139及び2A-149の基である。

本発明に係るトリアゾール化合物としては、次に掲げる例示表4、4A、5、5A、5B
25 、5C及び6に記載された化合物を挙げる事ができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

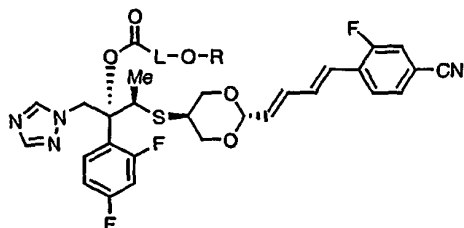
例示表4



例示番号	L	R
4-1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
4-2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃
4-3	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
4-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
4-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
4-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	GOCH ₂ CH ₂ COOH
4-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)NH ₂
4-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)COOH
4-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
4-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
4-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)COOH
4-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
4-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
4-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-17	CF ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-18	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-19	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-20	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₃
4-21	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ NH ₂
4-22	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ COOH
4-23	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ CH ₂ COOH
4-24	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
4-25	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	P(=O)(OH) ₂
4-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-27	CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-28	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-29	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-30	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-31	OCH ₂ CH ₂	H
4-32	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
4-33	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
4-34	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
4-35	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH

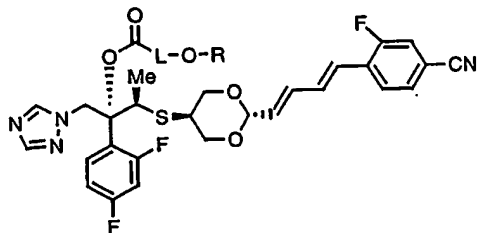
4-36	OCH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)NH ₂
4-37	OCH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)COOH
4-38	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
4-39	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
4-40	OCH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)COOH
4-41	OCH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
4-42	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-43	OCH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
4-44	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-45	OCH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-46	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-47	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-48	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	H
4-49	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	COCH ₃
4-50	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	P(=O)(OH) ₂

例示表 4A

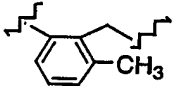
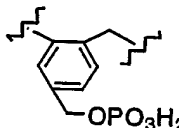
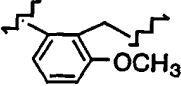
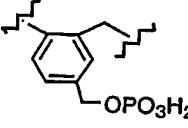
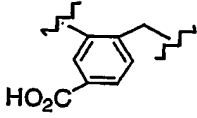
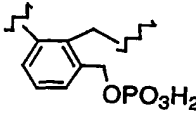
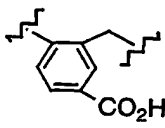
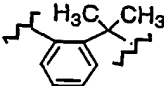
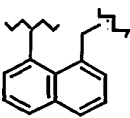
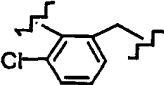
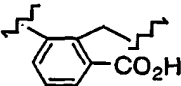
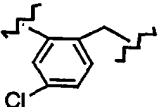
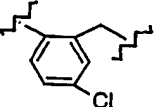
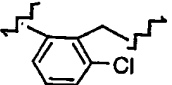
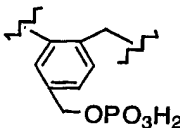


例示番号	L	R
4A-1	CH ₂	H
4A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
4A-3	CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4A-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
4A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-11	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-12	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-13	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-14	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

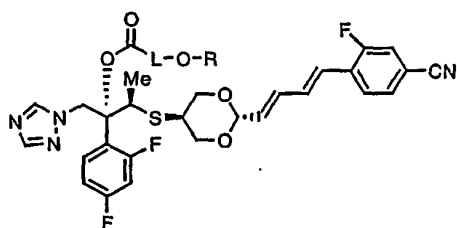
例示表 5



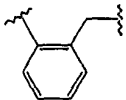
例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
5-1		H	5-12		$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
5-2	"	COCH_2NH_2	5-13	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5-3	"	COCH_2COOH	5-14	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
5-4	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	5-15	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-5	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	5-16		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-6	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	5-17		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-7	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$	5-18		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-8	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	5-19		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-9	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$	5-20		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-10	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	5-21		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5-11	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$	5-22		$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

5-23		$P(=O)(OH)_2$	5-35		$COCH_2COOH$
5-24		$P(=O)(OH)_2$	5-36		$COCH_3$
5-25		$COCH_3$	5-37	"	$COCH_2COOH$
5-26	"	$COCH_2COOH$	5-38		$COCH_3$
5-27	"	$P(=O)(OH)_2$	5-39	"	$COCH_2COOH$
5-28		$COCH_3$	5-40		$P(=O)(OH)_2$
5-29	"	$COCH_2COOH$	5-41		$P(=O)(OH)_2$
5-30	"	$P(=O)(OH)_2$	5-42		$P(=O)(OH)_2$
5-31		$COCH_3$	5-43		$P(=O)(OH)_2$
5-32	"	$COCH_2COOH$	5-44		$P(=O)(OH)_2$
5-33	"	$P(=O)(OH)_2$	5-45		$P(=O)(OH)_2$
5-34		$COCH_3$			

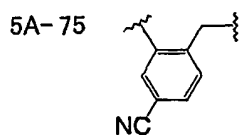
例示表 5A



例示番号	L	R
5A-1		COCH ₂ NHCH ₃
5A-2	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-3	//	COCH ₂ -(1-Azt)
5A-4	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5A-5	//	COCH ₂ -(1-Pip)
5A-6	//	COCH ₂ -(1-Azp)
5A-7	//	COCH ₂ Mor
5A-8	//	COCH ₂ Thz
5A-9	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-10	//	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-11	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5A-12	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-13	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
5A-14	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5A-15	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
5A-16	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
5A-17	//	COCH ₂ CH ₂ Mor
5A-18	//	COCH ₂ CH ₂ Thz
5A-19	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-20	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-21	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5A-22	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-23	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
5A-24	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5A-25	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
5A-26	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
5A-27	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Mor
5A-28	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Thz
5A-29	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-30	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-31	//	COCH(CH ₃)NHCH ₃
5A-32	//	COCH(CH ₃)NH(CH ₃) ₂
5A-33	//	COC(CH ₃) ₂ NHCH ₃
5A-34	//	COC(CH ₃) ₂ N(CH ₃) ₂
5A-35	//	COCH[N(CH ₃) ₂]CON(CH ₃) ₂

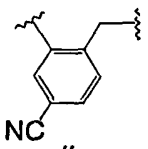
5A-36		$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-37	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-38	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-39	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-40	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-41	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-42	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-43	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-44	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-45	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-46	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-47	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-48	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-49	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-50	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-58	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-59	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-60	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-61	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-64	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-65	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-66	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-69	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-70	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-74	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

- 50 -



H

5A-76	"	CONH ₂
5A-77	"	C(=O)COOH
5A-78	"	COCH ₂ OH
5A-79	"	COCH ₂ NH ₂
5A-80	"	COCH ₂ COOH
5A-81	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5A-82	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5A-83	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5A-84	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5A-85	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
5A-86	"	COCH ₂ NHCH ₃
5A-87	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-88	"	COCH ₂ -(1-Azt)
5A-89	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5A-90	"	COCH ₂ -(1-Pip)
5A-91	"	COCH ₂ -(1-Azp)
5A-92	"	COCH ₂ Mor
5A-93	"	COCH ₂ Thz
5A-94	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-95	"	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-96	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5A-97	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-98	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
5A-99	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5A-100	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
5A-101	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
5A-102	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
5A-103	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
5A-104	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-105	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-106	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5A-107	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-108	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
5A-109	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5A-110	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
5A-111	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
5A-112	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Mor
5A-113	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Thz
5A-114	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-115	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

5A-116		$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
5A-117	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
5A-118	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
5A-119	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-120	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-121	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-122	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-123	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-124	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-125	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-126	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-127	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-128	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-129	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-130	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-131	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-132	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-133	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-134	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$
5A-135	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-141	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-142	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-144	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-145	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-146	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-147	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-148	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-149	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-150	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
5A-151	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$

5A-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-158	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-159	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

5

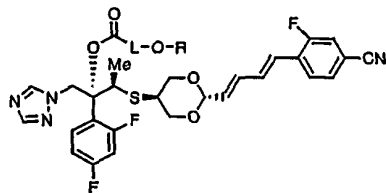
10

15

20

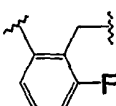
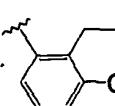
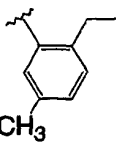
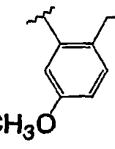
25

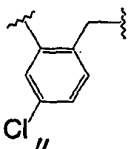
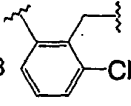
例示表 5B



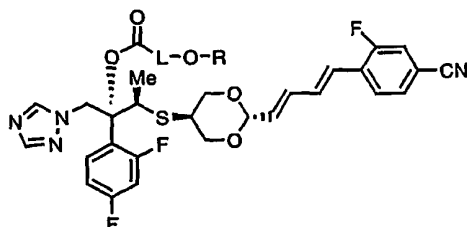
例示番号	L	R	例示番号	L	R
5B- 1		C(=O)COOH	5B- 35		C(=O)COOH
5B- 2	"	COCH ₂ NH ₂	5B- 36		COCH ₂ NH ₂
5B- 3	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 37	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 4	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 38	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5B- 39	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B- 6	"	COCH ₂ NHCH ₃	5B- 40	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B- 7	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 41	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 8	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 42	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 43	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 10	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5B- 44	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B- 11	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 45	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 12	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 46	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 13	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 47	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 14	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5B- 48	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5B- 15	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 49	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 16	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 50	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 17	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 51	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 18		C(=O)COOH	5B- 52		C(=O)COOH
5B- 19	"	COCH ₂ NH ₂	5B- 53	"	COCH ₂ NH ₂
5B- 20	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 54	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 21	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 55	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 22	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5B- 56	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B- 23	"	COCH ₂ NHCH ₃	5B- 57	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B- 24	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 58	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 25	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 59	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 26	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 60	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 27	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5B- 61	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B- 28	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 62	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 29	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 63	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 30	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 64	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 31	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5B- 65	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5B- 32	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 66	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 33	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 67	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 34	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 68	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

- 54 -

5B- 69		C(=O)COOH	5B- 105		C(=O)COOH
5B- 70	"	COCH ₂ NH ₂	5B- 106	"	COCH ₂ NH ₂
5B- 71	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 107	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 72	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 108	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 73	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5B- 109	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B- 74	"	COCH ₂ NHCH ₃	5B- 110	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B- 75	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 111	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 76	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 112	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 77	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 113	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 78	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5B- 114	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B- 79	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 115	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 80	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 116	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 81	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 117	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 82	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5B- 118	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5B- 83	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 84	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 120	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 85	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 121	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 86		H	5B- 122		H
5B- 87	"	C(=O)COOH	5B- 123	"	C(=O)COOH
5B- 88	"	COCH ₂ NH ₂	5B- 124	"	COCH ₂ NH ₂
5B- 89	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 125	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 90	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 126	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 91	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5B- 127	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B- 92	"	P(=O)(OH) ₂	5B- 128	"	P(=O)(OH) ₂
5B- 93	"	COCH ₂ NHCH ₃	5B- 129	"	COCH ₂ NHCH ₃
5B- 94	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 130	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 95	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 131	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 96	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 132	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 97	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5B- 133	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B- 98	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 134	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 99	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 135	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 100	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 136	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 101	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5B- 137	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5B- 102	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 138	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 139	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 140	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

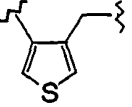
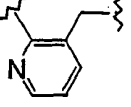
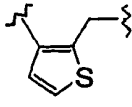
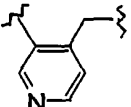
5B- 141		C(=O)COOH	5B- 158		C(=O)COOH
5B- 142	//	COCH ₂ NH ₂	5B- 159	//	COCH ₂ NH ₂
5B- 143	//	COCH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 160	//	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 144	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	5B- 161	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5B- 145	//	COCH ₂ CH ₂ COOH	5B- 162	//	COCH ₂ CH ₂ COOH
5B- 146	//	COCH ₂ NHCH ₃	5B- 163	//	COCH ₂ NHCH ₃
5B- 147	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 164	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 148	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 165	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 149	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 166	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 150	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5B- 167	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5B- 151	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 168	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 152	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 169	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 153	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 170	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5B- 154	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5B- 171	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5B- 155	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5B- 172	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5B- 156	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5B- 173	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5B- 157	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5B- 174	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

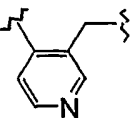
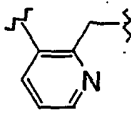
例示表 5 C



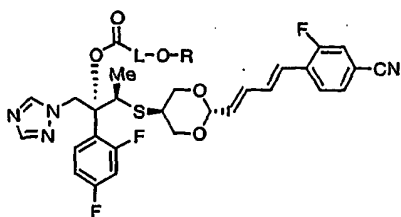
例示番号	L	R	例示番号	L	R
5C-1		H	5C-31		H
5C-2	//	COCH ₂ NH ₂	5C-32	//	COCH ₂ NH ₂
5C-3	//	P(=O)(OH) ₂	5C-33	//	P(=O)(OH) ₂
5C-4	//	COCH ₂ NHCH ₃	5C-34	//	COCH ₂ NHCH ₃
5C-5	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-35	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-6	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5C-36	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-7	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-37	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-8	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5C-38	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-9	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-39	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-10	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-40	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-11	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-41	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-12	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5C-42	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-13	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-43	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-14	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-44	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-15	//	COCH ₂ CH ₂ COOH	5C-45	//	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-16		H	5C-46		H
5C-17	//	COCH ₂ NH ₂	5C-47	//	COCH ₂ NH ₂
5C-18	//	P(=O)(OH) ₂	5C-48	//	P(=O)(OH) ₂
5C-19	//	COCH ₂ NHCH ₃	5C-49	//	COCH ₂ NHCH ₃
5C-20	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-50	//	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-21	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5C-51	//	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-22	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-52	//	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-23	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5C-53	//	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-24	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-54	//	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-25	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-55	//	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-26	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-56	//	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-27	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5C-57	//	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-28	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-58	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-29	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-59	//	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-30	//	COCH ₂ CH ₂ COOH	5C-60	//	COCH ₂ CH ₂ COOH

- 57 -

5C- 61		H	5C- 91		H
5C- 62	"	COCH ₂ NH ₂	5C- 92	"	COCH ₂ NH ₂
5C- 63	"	P(=O)(OH) ₂	5C- 93	"	P(=O)(OH) ₂
5C- 64	"	COCH ₂ NHCH ₃	5C- 94	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C- 65	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 95	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 66	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 96	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 67	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C- 97	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C- 68	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5C- 98	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C- 69	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 99	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 70	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 100	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 71	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C- 101	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C- 72	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5C- 102	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C- 73	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 74	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 75	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5C- 105	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C- 76		H	5C- 106		H
5C- 77	"	COCH ₂ NH ₂	5C- 107	"	COCH ₂ NH ₂
5C- 78	"	P(=O)(OH) ₂	5C- 108	"	P(=O)(OH) ₂
5C- 79	"	COCH ₂ NHCH ₃	5C- 109	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C- 80	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 110	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 81	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 111	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 82	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C- 112	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C- 83	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5C- 113	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C- 84	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 114	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 85	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 115	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 86	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C- 116	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C- 87	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5C- 117	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C- 88	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C- 118	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C- 89	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C- 119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C- 90	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5C- 120	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

5C-121		H	5C-136		H
5C-122	"	COCH ₂ NH ₂	5C-137	"	COCH ₂ NH ₂
5C-123	"	P(=O)(OH) ₂	5C-138	"	P(=O)(OH) ₂
5C-124	"	COCH ₂ NHCH ₃	5C-139	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-125	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-140	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-126	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)	5C-141	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-127	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-142	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-128	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃	5C-143	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-129	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-144	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-130	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-145	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-131	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)	5C-146	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-132	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)	5C-147	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-133	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	5C-148	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-134	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)	5C-149	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-135	"	COCH ₂ CH ₂ COOH	5C-150	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

例示表 6



例示 番号	L	R	例示 番号	L	R
6-1		P(=O)(OH) ₂	6-8		COCH ₃
6-2		COCH ₃	6-9	"	COCH ₂ COOH
6-3	"	COCH ₂ COOH	6-10		COCH ₃
6-4	"	P(=O)(OH) ₂	6-11	"	COCH ₂ COOH
6-5		COCH ₃	6-12		P(=O)(OH) ₂
6-6	"	COCH ₂ COOH	6-13		P(=O)(OH) ₂
6-7	"	P(=O)(OH) ₂	6-14		P(=O)(OH) ₂

上の表において、好適な化合物は、例示番号4-3, 4-4, 4-5, 4-9, 4-15, 4-16, 4-17, 4-1
 8, 4-19, 4-24, 4-32, 4-33, 4-34, 4-38, 4-44, 4-45, 5-2, 5-3, 5-5, 5-8, 5-9, 5-15, 5-16,
 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-34, 5-36, 5-41, 5-45, 6-2, 6-4, 6-7
 , 6-8, 5-45, 4A-6, 4A-9, 5A-1, 5A-2, 5A-9, 5A-11, 5A-12, 5A-19, 5A-20, 5A-21, 5A-
 5 22, 5A-29, 5A-30, 5A-79, 5A-82, 5A-84, 5A-85, 5A-86, 5A-87, 5A-94, 5A-96, 5A-97,
 5A-104, 5A-105, 5A-106, 5A-107, 5A-114, 5A-115, 5B-9, 5B-15, 5B-26, 5B-31, 5B-
 43, 5B-48, 5B-60, 5B-65, 5B-77, 5B-82, 5B-92, 5B-96, 5B-101, 5B-113, 5B-118, 5B-
 -128, 5B-132, 5B-137, 5B-149, 5B-154, 5B-166, 5B-171, 5C-3, 5C-7, 5C-12, 5C-18,
 5C-22, 5C-27, 5C-33, 5C-37, 5C-42, 5C-48, 5C-52, 5C-57, 5C-63, 5C-67, 5C-72, 5
 10 C-78, 5C-82, 5C-87, 5C-93, 5C-97, 5C-102, 5C-108, 5C-112, 5C-117, 5C-123, 5C-1
 27, 5C-132, 5C-138, 5C-142及び5C-147の化合物であり、更に好適には以下の化合物、

例示番号4-16: ジヒドロゲン=4-[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] -4-オキソブチル=ホ
5 スファート、

例示番号4-19: ジヒドロゲン=4-[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] -2, 2-ジメチルー
10 4-オキソブチル=ホスファート、

例示番号5-15: ジヒドロゲン=2-[[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] ベンジ
15 ル=ホスファート、

例示番号5-16: ジヒドロゲン=4-シアノ-2-[[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボ
20 ニル] ベンジル=ホスファート、

例示番号5-20: ジヒドロゲン=2-[[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] -4-
25 フルオロベンジル=ホスファート、

例示番号5-21: ジヒドロゲン=2-[[(1 R, 2 R) -2-[[トランス-2-[(1 E, 3 E) -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル) -1, 3-ブタジエニル] -1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] -1-(2, 4-ジフルオロフェニル) -1-[(

1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 5-フルオロベンジル=ホスファート、

例示番号5-22: ジヒドロゲン=2- [[(1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1
5 , 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6-フルオロベンジル=ホスファート、

例示番号5-23: ジヒドロゲン=2- [[(1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1
10 , 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6-メチルベンジル=ホスファート、

例示番号5-24: ジヒドロゲン=2- [[(1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1
15 , 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6-メトキシベンジル=ホスファート、

例示番号5-41: ジヒドロゲン= [8- [[(1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1
20 1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 1-ナフチル] メチル=ホスファート、

例示番号5-45: ジヒドロゲン=6-クロロ-2- [[(1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジ
25 エニル] - 1, 3-ジオキサソ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] ベンジル=ホスファート、

例示番号4A-6: (1 R, 2 R) - 2- [[トランス-2- [(1 E, 3 E) - 4- (4-

- シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=4-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル) アセトキシ] ブチラート、
- 5 例示番号4A-9: (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=4-[[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソブチリル] オキシ] ブチラート、
- 10 例示番号5A-1: (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-[[2-(N-メチルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、
- 15 例示番号5A-2: (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-[[2-(N, N-ジメチルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、
- 20 例示番号5A-9: (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-[[2-(4-メチル-1-ピペラジニル) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、
- 25 例示番号5A-11: (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-[[3-(N-メチルアミノ) プロパノ

イル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-12: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-ト

- 5 リアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[3 - (N, N-ジメチルアミノ) プ
ロピオニル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-19: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-ト

- 10 リアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[3 - (4-メチル-1-ピペラジニ
ル) プロピオニル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-20: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-ト

- 15 リアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[4 - (4-メチル-1-ピペラジニ
ル) - 4-オキソブチリル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-21: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-ト

- 20 リアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[4 - (N-メチルアミノ) ブチリル
] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-22: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-ト

- 25 リアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[4 - (N, N-ジメチルアミノ) ブ
チリル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-86: (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4
-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5

－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[2－ (N－メチルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、

例示番号5A-87: (1R, 2R) －2－ [[トランス－2－ [(1E, 3E) －4－ (4
5 －シアノ－2－フルオロフェニル) －1, 3－ブタジエニル] －1, 3－ジオキサネ－5
－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[2－ (N, N－ジメチ
ルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、

例示番号5A-94: (1R, 2R) －2－ [[トランス－2－ [(1E, 3E) －4－ (4
10 －シアノ－2－フルオロフェニル) －1, 3－ブタジエニル] －1, 3－ジオキサネ－5
－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[2－ (4－メチル－1
－ピペラジニル) アセトキシ] メチル] ベンゾアート、

例示番号5A-96: (1R, 2R) －2－ [[トランス－2－ [(1E, 3E) －4－ (4
15 －シアノ－2－フルオロフェニル) －1, 3－ブタジエニル] －1, 3－ジオキサネ－5
－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[3－ (N－メチルアミ
ノ) プロパノイル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-97: (1R, 2R) －2－ [[トランス－2－ [(1E, 3E) －4－ (4
20 －シアノ－2－フルオロフェニル) －1, 3－ブタジエニル] －1, 3－ジオキサネ－5
－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[3－ (N, N－ジメチ
ルアミノ) プロパノイル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示化合物5A-104: (1R, 2R) －2－ [[トランス－2－ [(1E, 3E) －4－ (4
25 4－シアノ－2－フルオロフェニル) －1, 3－ブタジエニル] －1, 3－ジオキサネ－
5－イル] チオ] －1－ (2, 4－ジフルオロフェニル) －1－ [(1H－1, 2, 4－トリ
アゾール－1－イル) メチル] プロピル＝5－シアノ－2－ [[3－ (4－メチル－
1－ピペラジニル) プロパノイル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-105: (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=5-シアノ-2 - [[4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) - 4-オキソブチリル] オキシメチル] ベンゾアート、

例示番号5A-106: (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=5-シアノ-2 - [[4 - (N-メチルアミノ) ブチリル] オキシメチル] ベンゾアート、及び、

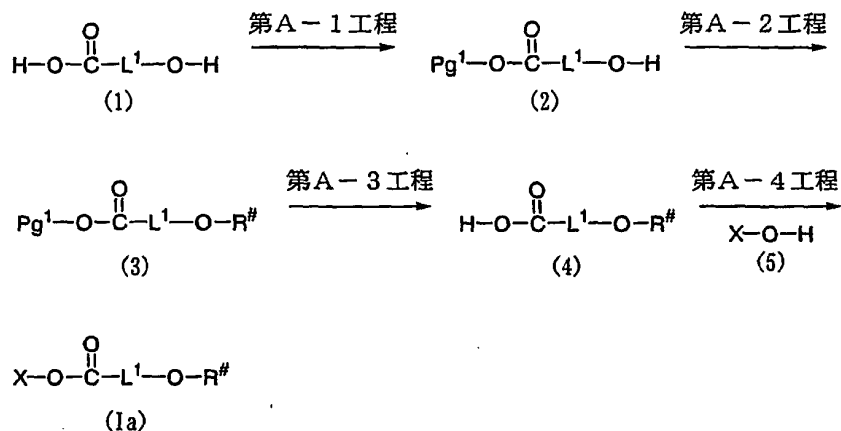
例示番号5A-107: (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=5-シアノ-2 - [[4 - (N, N-ジメチルアミノ) ブチリル] オキシメチル] ベンゾアートである。

本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下の方法に従って製造することができる。

[A法]

A法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、 L^a が単結合、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい C_6 - C_{10} アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい複素環基、又は置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい C_3 - C_7 シクロアルキル基を示し、Rが置換基群 β より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい C_1 - C_6 アルカノイル基、式 $-C(O)-NR^2R^3$ (式中、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子又は C_1 - C_6 アルキルを示すか、或いは、 R^2 及び R^3 は結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。)で表される基、又は、 $-P(=O)(OH)_2$ 基を示す化合物(Ia)を製

造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、Xは前述と同意義を示し、 L^1 は前述のLと同意義（但し、 L^1 が酸素原子である場合を除く。）を示し、 $R^\#$ は前述のRと同意義（但し、Rが水素原子である場合を除く）を示し、 Pg^1 はカルボキシ基の保護基を示す。

- 5 ここで、保護基 Pg^1 とは、有機合成化学でカルボン酸類の保護に一般的に用いられるエステル性の保護基を示し（例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照）、そのような保護基の種類としては、化合物（2）のアルコール性水酸基部分に基 $R^\#$ を導入しようとする第A-2工程で反応せず、該保護基を除去しよう
- 10 とする第A-3工程において化合物（3）の他の部分を損なうことなく除去を行うことができる保護基であれば特に限定はなく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、2, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、
- 15 2, 2-ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、カルバモイルメチル、N-フタルイミドメチル、トリクロロエチル、クロロエチル、クロロブチル、クロロペンチル、2-(トリメチルシリル)エチル、メチルチオエチル、2-(ジフェニルホスフィノ)エチル、2-(p-ニトロスルフェニル)エチル、
- 20 2-(p-トルエンスルホニル)エチルのような置換されてもよい C_1-C_{10}

- アルキル基；アリル、シンナミル、3-ブテン-1-イル基のような置換されてもよい C_3-C_{10} アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル基のような置換されてもよい C_3-C_{10} シクロアルキル基；
- 5 シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロオクチルメチル、シクロノニルメチル、シクロデシルメチル、(シクロプロピル)エチル、(シクロブチル)エチル、(シクロペンチル)エチル、(シクロヘキシル)エチル、(シクロヘプチル)エチル、(シクロオクチル)エチル基のような置換されてもよい C_4-C_{10}
- 10 シクロアルキルアルキル基；フェニル、トリル、ナフチル基のような置換されてもよい C_6-C_{10} アリール基；テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピリジル基のような置換されてもよい複素環基；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、1-メチル-1-フェニルエチル、ベンズヒドリル、トリチル、フルオレニル、フルオレニルメチル、9-アントリルメチル、トリメチルベンジル、
- 15 プロモベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル基のような置換されてもよい C_7-C_{10} アラルキル基；(1, 3-ジチアン-2-イル)メチル、ピリジルメチル、2-(2'-ピリジル)エチル基のような複素環基で置換された C_1-C_4 アルキル基；ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル基のような(C_7-C_{11} アラルキル)
- 20 オキシメチル基；フェナシル基のような(置換)アリールカルボニルメチル基；アセトキシメチル、1-(アセトキシ)エチル、ピバロイルオキシメチル基のような置換されてもよい1-(アシロキシ)メチル基；及びトリメチルシリル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、
- 25 ジ(t-ブチル)メチルシリル基のような C_1-C_6 アルキル又はフェニルで置換されたシリル基を挙げることができる。

このうち好適には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、

トリクロロエチル、クロロエチル、2-(トリメチルシリル)エチル、アリル、シクロヘキシル、フェニル、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、フルオレニル、フルオレニルメチル、プロモベンジル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、
5 t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、フェニルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル又はジ(t-ブチル)メチルシリル基であり、更に好適には、メチル、エチル、t-ブチル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、トリクロロエチル、クロロエチル、アリル、フェニル、ベンジル、ベンズヒドリル、トリチル、ニトロベンジル、メトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、
10 ピバロイルオキシメチル、トリエチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル又はt-ブチルジフェニルシリル基であり、更に好適には、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ベンズヒドリル又はピバロイルオキシメチル
15 基であり、最適には4-メトキシベンジル基である。

本法は、まずヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシ基を保護してその被保護化合物(2)に導き(第A-1工程)、次に化合物(2)に基R[#]を導入して化合物(3)に導き(第A-2工程)、次に化合物(3)を脱保護してカルボン酸化合物(4)に導き(第A-3工程)、最後にカルボン酸化合物(4)
20 をアルコール化合物(5)とエステル化して化合物(Ia)を製造する(第A-4工程)方法である。尚、ヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシ基を保護することなくアルコール部分に基R[#]を導入して、化合物(4)を直接製造することもできる。

以下、各工程について詳細に説明する。

25 (第A-1工程)

第A-1工程は、ヒドロキシカルボン酸化合物(1)のカルボキシ基を必要に応じて保護して化合物(2)を製造する工程である。

原料のヒドロキシカルボン酸化合物(1)は、市販のものを用いることができ

るが、市販のものが無い場合には後述のF法又は当業者自明の方法により製造することができる。

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、カルボキシ基の保護反応によって達成される（例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 5 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991 年) 参照）。例えば、以下の方法 1 及び方法 2 により行うことができる。

(方法 1)

化合物 (1) を、溶媒中、塩基性条件下、アルキル化剤と反応させることにより、保護された化合物 (2) を製造することができる。

10 アルキル化剤は式 Pg^1-Z^1 (式中、 Pg^1 は前述と同意義を示し、 Z^1 はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。) で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン
15 化物類である。

溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；
20 及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸
25 化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノネン等の有機アミン類；及

びナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、好適にはアルカリ金属水酸化物（特に水酸化ナトリウム）又はアルカリ金属炭酸塩（特に炭酸ナトリウム）である。

反応温度は、通常 80℃乃至 100℃であり、反応時間は、主に保護基の種類
5 によって異なるが、通常 5 分乃至 3 時間（好適には 15 分乃至 1 時間）である。

（方法 2）

化合物（1）を、溶媒中、ジアゾ化合物と反応させることによって、保護された化合物（2）を製造することができる。

ジアゾ化合物としては、例えば、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン
10 又はジフェニルジアゾメタン等が挙げられ、好適にはジフェニルジアゾメタンである。

溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；メタノール、エタノール等のアルコール類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、
15 1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

反応温度は、通常 0℃乃至溶媒の沸点の範囲（好適には 0℃乃至室温）であり、反応時間は、主にジアゾ化合物の種類によって異なるが、通常 0.5 乃至 24 時間（好適には 0.5 乃至 6 時間）である。

20 反応終了後、化合物（2）は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物（2）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

25 （第 A-2 工程）

第 A-2 工程は、化合物（2）のアルコール性水酸基に基 R[#]を導入して化合物（3）を製造する工程であり、当業者自明の方法により達成される。例えば、基 R[#]として C₁-C₆アルカノイル基（該 C₁-C₆アルカノイル基は、置換基

群 β より選択される同一又は異なる 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい)を導入する場合には、化合物 (2) を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性アルカノイル誘導体と反応させればよく、 R^* 基として式 $-C(O)-NR^2R^3$ (式中 R^2 及び R^3 は、前述と同意義を示す。) で表される基を導入する場合には、化合物
5 (2) を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性カルバモイル誘導体と反応させればよく、 R^* 基として $-P(=O)(OH)_2$ 基を導入する場合には、化合物 (2) を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性ホスホリル誘導体と反応させればよい。

ここで反応性アルカノイル誘導体とは、 Z^2-R^{**} で表される化合物 (式中、 R^{**} は、 R^* のうち C_1-C_6 アルカノイル基 (該 C_1-C_6 アルカノイル基は、
10 置換基群 β より選択される同一又は異なる 1 乃至 3 個の置換基を有してもよい) を示し、 Z^2 は脱離基を示す。当該脱離基としては、例えば、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子類；シアノ基；式 $R^{**}-O-$ を有する基、ピバロイルオキシ基のようなアシルオキシ基類；メタンスルホンルオキシ基、トルエンスルホンルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンルオキシ基のようなスルホンルオキシ基類を挙げることができる。) を示し、式 $H-O-R^{**}$ を有するカルボン酸
15 化合物から当業者自明の方法で製造することができる。例えば、 Z^2 が塩素原子である場合、ジクロロメタン中式 $H-O-R^{**}$ を有するカルボン酸化合物に塩化オキサリルを作用させることにより得られる。

また、反応性カルバモイル誘導体とは、例えば、式 $Z^{2'}-C(O)-NR^2R^3$ (式中、 R^2 及び R^3 は前述と同意義を示し、 $Z^{2'}$ はハロゲン原子のような
20 脱離基を示す。) で表される化合物、又は、式 $O=C=N-R^2$ (式中 R^2 は、前述と同意義を示す。) で表されるイソシアナート化合物を示し、式 HNR^2R^3 や式 H_2NR^2 で表されるアミン化合物から当業者自明の方法で製造することができる。例えば、非プロトン性溶媒中、式 HNR^2R^3 で表されるアミン化合物に
25 ホスゲンを作用させることにより $Cl-C(O)-NR^2R^3$ で表される塩化カルバモイル化合物が得られ、式 H_2NR^2 で表されるアミン化合物にホスゲンを作用させることにより式 $O=C=N-R^2$ で表されるイソシアナート化合物が得られる。

また、反応性ホスホリル誘導体とは、 $Z^3-P(=O)(OPg^2)(OPg^3)$ で表される化合物（式中、 Pg^2 及び Pg^3 は保護基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_1-C_6 アルキル基；アリル、2-メチルアリル、2-ブテニル、2-プロペニル、プレニル等の C_1-C_6 アルケニル基；フェニル、メトキシフェニル、トリル、ナフチル等の C_6-C_{10} アリール基（ C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、及びハロゲン原子を1乃至3個有してもよい）；ベンジル、メトキシベンジル、ナフチルメチル等の C_7-C_{11} アラルキル基（そのアリール部分に C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、及びハロゲン原子を1乃至3個有してもよい）；又は Pg^2 と Pg^3 が一緒になってエチレン、トリメチレン、テトラメチレン等の C_2-C_6 アルキレン基を挙げることができる。 Z^3 は脱離基を示し、例えば、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子類；シアノ基；ピバロイルオキシ基のようなアシルオキシ基類；メタンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基のようなスルホニルオキシ基類を挙げることができる。）を示し、式 $H-O-Pg^2$ 及び $H-O-Pg^3$ で表されるアルコール化合物（ Pg^2 と Pg^3 が一緒になって C_2-C_6 アルキレン基を示す場合には、式 $H-O-(C_2-C_6\text{アルキレン基})-O-H$ で表される2価アルコール化合物）から当業者自明の方法で製造することができる。

用いられる反応性アルカノイル、反応性カルバモイル、又は反応性ホスホリル誘導体の量は、化合物（2）に対して通常1乃至3モル当量である。

用いられる溶媒としては、例えばヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類；ピリジン、ピコリン、ルチジン等の含窒素複素芳香族化合物類；酢酸エチル等のエステル類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類を挙げることができる。

用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等のアミン類；ピリジン、ピコリン、ルチジン、

4 - (N, N-ジメチルアミノ)ピリジン等の含窒素複素芳香族化合物類を挙げることができる。用いられる塩基の量は、化合物(2)に対して通常1乃至5モル当量であるが、溶媒としてピリジン、ピコリン、ルチジン等の塩基性化合物を用いる場合には、塩基を加えなくても良い。

- 5 反応温度は、通常-10℃乃至溶媒の沸点の範囲内であり、好適には0℃乃至室温である。

反応時間は、主に反応温度により異なるが、通常0.5乃至24時間の範囲内であり、好適には1乃至5時間である。

- 尚、R[#]基として-P(=O)(OH)₂基を導入する場合には、当業者自明の方法により、反応性ホスホリル誘導体のかわりに、まず、反応性ホスフィニル誘導体を用いてエステル化し、次に、得られた3価のリン酸エステル化合物を酸化することによっても行うことができる。
- 10

- ここで反応性ホスフィニル誘導体とは、Z³-P(OPg²)(OPg³)で表される化合物(但しPg²及びPg³は前述と同意義の保護基であり、Z³は前述と同意義の脱離基である。)を示し、式H-O-Pg²及びH-O-Pg³で表されるアルコール化合物(Pg²とPg³が一緒になってC₂-C₆アルキレン基を示す場合には、式H-O-(C₂-C₆アルキレン基)-O-Hで表される2価アルコール化合物)から当業者自明の方法で製造することができる。
- 15

- 3価のリン酸エステル化合物を化合物(3)へと酸化するのに用いられる酸化剤としては、有機合成化学で3価のリン酸化合物のリン原子を酸化するのに用いられるものであれば特に限定はなく、例えばヨウ素のようなハロゲン類；酸素分子；クメンヒドロペルオキシド、t-ブチルヒドロペルオキシド、過酸化水素のような過酸化物類；過酢酸、トリフルオロ過酢酸、m-クロロ過安息香酸等の過酸類；及び、次亜塩素酸塩、亜塩素酸塩、塩素酸塩、過塩素酸塩等のハロゲン酸塩類等が挙げられ、このうち好適には過酸化物類(特にt-ブチルヒドロペルオキシド)が挙げられる。
- 20
- 25

エステル化反応終了後、化合物(3)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と

混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物(3)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

(第A-3工程)

- 5 第A-3工程は、化合物(3)の保護基を除去してカルボン酸化合物(4)を製造する工程であり、有機合成化学で一般に用いられる、カルボキシ基の脱保護反応によって達成される(例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991 年) 参照)。

- 例えば、化合物(3)中のPg¹がメトキシベンジル又はジメトキシベンジル
10 基である場合には、化合物(3)を、溶媒中または無溶媒で酸で処理することによって、カルボン酸化合物(4)が得られる。

- 使用される溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、又はアニソールのようなエーテル類が挙げられ、
15 このうち好適には炭化水素類(特にトルエン)である。

- 酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類；トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；トリフルオロメタンスルホン酸のようなスルホン酸類が挙げられ、このうち好適にはカルボン酸類(特にトリフルオロ酢酸)である。使用される酸の量は、その酸の種類や用いる溶媒の種類によって異なり特に限定はないが、
20 例えばトリフルオロ酢酸の場合、化合物(3)に対して通常5モル当量乃至溶媒量用いる。好適には、用いる溶媒に対して10分の1乃至2分の1量用いる。

- 酸処理の反応温度は、主に使用される溶媒により異なるが、通常0℃乃至室温であり、反応時間は、主に除去しようとしている保護基の種類及び用いる酸の種類と量によって異なるが、例えば保護基がメトキシベンジル基で酸としてトリフル
25 ルオロ酢酸を溶媒の4分の1量用いた場合、通常0.1乃至2.4時間(好適には0.1乃至2時間)である。

反応終了後、化合物(4)は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しな

い有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物(4)は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

尚、化合物(4)は、第A-1工程乃至A-3工程を経ることなく化合物(1)のアルコール性水酸基に基R[#]を直接導入することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(1)に、第A-2工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

また、化合物(4)は、後述するG法及びH法によっても得ることができる。
(第A-4工程)

第A-4工程は、化合物(4)にアルコール化合物(5)を作用させ、エステル化することにより本発明の化合物(I a)を製造する工程であり、当業者自明の方法により化合物(4)をまずその反応性誘導体に導いた後、溶媒中、塩基の存在下、アルコール化合物(5)と反応させることにより達成される。

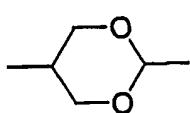
ここで、化合物(4)の反応性誘導体とは、式Z⁴-C(=O)-L¹-O-R[#]を有する化合物を示し、式HO-C(=O)-L¹-O-R[#]を有する化合物(4)から当業者自明の方法で製造することができる。ここでR[#]及びL¹は前述と同意義であり、Z⁴はハロゲン原子又はそれに代わる脱離基を示す。用いられる反応性誘導体の量は、アルコール化合物(5)に対して通常1乃至3モル当量である。

アルコール化合物(5)は、公知であるか、或いは公知の化合物と同様の方法によって容易に得られるが、そのような方法として、例えば、Xが前述の一般式(III)で表される基である場合は、特開平8-333350号公報、特開平10-279567号公報、特開平11-80135号公報、又は、特開2001-342187号公報に記載の方法、特に一般式(III)中、Ar²が、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いフェニル基、又は、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い単環式ヘテロアリール基であり、Eが、式-S(O)_{n1}- (式中、n1は0乃至2の整数を示す。)で表される基であり、R⁴がC₁-C₄アルキル基であり、R⁵が水素原子又はC₁-C₄アルキル基であり、Gが、式(G a')で表さ

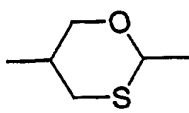
れる基である場合には、特開平8-333350号公報に記載の方法、

一般式 (III) 中、Eが、メチレン基であり、

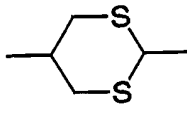
A'が



(B1)



(B2)



(B3)

からなる群から選択される基であり、

- 5 Gが、式 (G a'') で表される基である場合には特開平10-279567号公報に記載の方法、

一般式 (III) 中、Ar²が、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いナフチル基、又は、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い縮合二環式ヘテロアリール基であり、

- 10 Eが式 -S(O)_{n1}- (式中、n1は0乃至2の整数を示す。) で表される基であり、
R⁴がC₁-C₆アルキル基であり、

R⁵が水素原子であり、

Gが、式 (G a') で表される基である場合には特開平10-279567号公報に記載の方法、

- 15 一般式 (III) 中、Ar²が、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いフェニル基、又は、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いナフチル基であり、

Eが、メチレン基、又は、硫黄原子であり、

R⁵が水素原子であり、

- 20 Gが、式 (G b) で表される基である場合には、特開2001-342187号公報に記載の方法、Xが式 (VI) で表される基である場合には特開昭62-14766号公報に記載の方法、Xが式 (VII) で表される基である場合には特開平8-53426号公報に記載の方法、Xが式 (VIII) で表される基である場合にはW0 99/45008号公報に記載の方法、Xが式 (IX) で表される基である場合には特許第2625584号公報に記載の方法、
25 Xが式 (X) で表される基である場合には特開平9-183769号公報に記載の方法、X

が式 (XI) で表される基である場合には特開平11-240871号公報に記載の方法、Xが式 (XII) で表される基である場合にはW098/31675号公報に記載の方法、Xが式 (XIII) で表される基である場合にはW097/05130号公報に記載の方法、その他特許第3050982号公報、W095/25107号公報、W000/27852号公報、W001/66551号公報

5 、又は、W001/79196号公報に記載された方法を挙げる事ができる。

エステル化に用いられる塩基としては、アルコール化合物 (5) からそのアルコール性活性プロトンを取ることができるものであれば特に限定はなく、例えば、トリエチルアミン等の有機アミン類；ピリジン等の含窒素芳香族化合物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム類が挙げられ、このうち好適には金属水素化物（特に水素化ナトリウム）である。

塩基は、化合物 (5) に対して通常0.9乃至3.5モル当量用いることができ、好適には1乃至2モル当量である。

使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N、N-ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルホスホロアミドのようなアミド類；1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノンのようなウレア類を挙げる事ができる。このうち好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）及びアミド類（特にN、N-ジメチルホルムアミド）である。

縮合の反応温度は、主に用いる試薬によって異なるが、通常-78℃乃至室温であり、好適には、0℃乃至室温である。

反応時間は、主に反応温度や溶媒により異なるが、通常30分乃至24時間、好適には30分乃至5時間である。

25 反応終了後、化合物 (I a) は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物 (I a) は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロ

マトグラフィー等によって更に精製することができる。

尚、リン酸の保護基である Pg^2 及び Pg^3 は、第 A-2 工程乃至第 A-4 工程終了後、適時除去することができる。当該保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野において使用される方法によって除去される。

- 5 例えば、 Pg^2 及び Pg^3 がアリル基である場合には、不活性溶媒中、求核（還元）剤及び金属触媒を作用させることにより除去される。

- 該不活性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ヘキサン、トルエンのような炭化水素類；ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；N，N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類が挙げられ、このうち好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）、ハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）及び水を挙げることもできる。なお、求核剤として用いるアミン類を溶媒の代わりに用いることもできる。

- 求核（還元）剤としては、ピロリジン、モルホリンのようなアミン類；ギ酸ナトリウムのようなギ酸塩類；2-エチルヘキサン酸カリウムのようなカルボン酸塩類；アセチルアセトン、ジメドンのような 1，3-ジカルボニル化合物類；水素化トリブチルスズのような水素化スズ化合物類が挙げられ、このうち好適にはピロリジン又は水素化トリブチルスズである。

- 使用される求核（還元）剤は、原料化合物に対して一般に 1 乃至 1000 当量であり、好適には、ピロリジン等のアミン類を用いる場合、原料化合物の一つの保護基に対して 1 乃至 5 モル当量（ジアリルリン酸エステルの場合 2 乃至 10 モル当量）、水素化トリブチルスズ等の水素化スズ化合物を用いる場合、原料化合物の一つの保護基に対して 1 乃至 3 モル当量（ジアリルリン酸エステルの場合 2 乃至 6 モル当量）である。

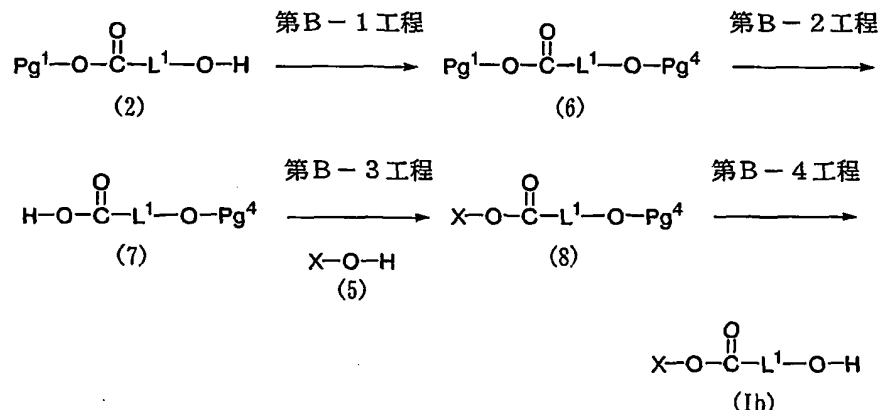
- 25 金属触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）等のパラジウム錯体が挙げられる。使用される金属触媒の量は、原料化合物に対して 0.001 乃至 1 モル当量であり、好適には 0.001 乃至 0.05 モル当量である。

反応混合物には、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物を加えても良い。使用されるホスフィン化合物の量は、通常、使用される金属触媒の量に対して最大5モル当量である。

反応温度は、通常 -20°C 乃至 60°C （好適には 0°C 乃至室温）であり、反応時間は、主に反応温度と脱保護試薬によって異なるが、通常1分間乃至6時間（好適には10分間乃至2時間）である。

〔B法〕

B法は、本発明の一般式（I）を有する化合物のうち、 L^1 が単結合、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい C_6 — C_{10} アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい複素環基、又は置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有してもよい C_3 — C_7 シクロアルキル基を示し、Rが水素原子である化合物（Ib）を製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、X、 L^1 及び Pg^1 は前述と同意義を示し、 Pg^4 は水酸基の保護基を示す。

ここで、保護基 Pg^4 とは、有機合成化学でアルコール類の保護に一般的に用いられる保護基を示し（例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1991 年) 参照）、そのような保護基の種類としては、化合物（6）の保護基 Pg^1 を除去しようとする第B-2工程において反応せず、化合物（7）のカルボキシ基部分をエステル化し

- ようとする第B-3工程で反応せず、該保護基を除去しようとする第B-4工程において化合物(8)の他の部分を損なうことなく除去を行うことができる保護基であればよく、例えば、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の、ハロゲン原子を1乃至3個を有してもよい C_1-C_6 アルカノイル基；ベンゾイル、クロロベンゾイル、メトキシベンゾイル、ジメトキシベンゾイル、メチルベンゾイル、ナフトイル等の、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に1乃至3個有してもよい(C_6-C_{10} アリール)カルボニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル等の、 C_1-C_6 アルキル基又はフェニル基を独立に3個有するシリル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の、ハロゲン原子1乃至3個を有してもよい C_1-C_6 アルコキシカルボニル基若しくは C_1-C_6 アルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジメトキシベンジルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニルのような、 C_1-C_6 アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に1乃至3個有してもよい(C_7-C_{11} アラルキル)オキシカルボニル基が挙げられ、このうち好適には C_1-C_6 アルケニルオキシカルボニル基(特にアリルオキシカルボニル基)、或いは C_1-C_6 アルキル基若しくはフェニル基を独立に3個有するシリル基(特に*t*-ブチルジフェニルシリル基)である。
- 25 本法は、A法における合成中間体である化合物(2)の水酸基を保護基Pg⁴により保護して化合物(6)に導き(第B-1工程)、次にカルボキシ基の保護基Pg¹を選択的に除去することにより化合物(7)に導き(第B-2工程)、次にカルボン酸化合物(7)をアルコール化合物(5)とエステル化して化合物

(8) に導き (第 B-3 工程)、最後にアルコールの保護基 Pg^4 の除去を行って化合物 (I b) を製造する (第 B-4 工程) 方法である。

以下、各工程について詳細に説明する。

(第 B-1 工程)

- 5 第 B-1 工程は、A 法における合成中間体である化合物 (2) のアルコール性水酸基部分を保護して化合物 (6) を製造する工程である。

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの保護反応によって達成される (例えば、T.W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照)。

- 10 例えば、化合物 (2) を、溶媒中、塩基性条件下、保護試剤と反応させることにより、保護された化合物 (6) を製造することができる。

- 保護試剤は式 Z^5-Pg^4 (式中、 Pg^4 は前述と同意義を示し、 Z^5 はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。) で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、
15 トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン化物類である。

- 溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；
20 N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはアミド類 (特に N,N-ジメチルホルムアミド)、エーテル類 (特にテトラヒドロフラン)、及びハロゲン化炭化水素類 (特にジクロロメタン) である。
25

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロ

ヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、ジアザピシクロウンデセン、ジアザピシクロノネン、イミダゾール等の有機塩基類；及び、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、このうち好適には有機塩基類（特に4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン及びイミダゾール）が挙げられる。

反応温度は、通常0℃乃至溶媒の沸点の範囲（好適には0℃乃至室温）であり、反応時間は、主に導入保護基の種類によって異なるが、通常0.5乃至24時間（好適には0.5乃至6時間）である。

反応終了後、化合物（6）は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物（6）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

（第B-2工程）

第B-2工程は、化合物（6）の保護基Pg¹を除去してカルボン酸化合物（7）を製造する工程であり、第A-3工程と同様にして達成される。

尚、化合物（7）は、第A-1工程、第B-1工程、及び第B-2工程を経ることなく化合物（1）の水酸基を保護基Pg⁴により直接保護することによっても得られる。この場合、好適には、化合物（1）に、第B-1工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

又、化合物（7）は、後述のG法及びH法によっても得られる。

（第B-3工程）

第B-3工程は、カルボン酸化合物（7）をアルコール化合物（5）とエステル化して化合物（8）を製造する工程であり、第A-4工程と同様にして達成される。

（第B-4工程）

第B-4工程は、化合物（8）の水酸基の保護基であるPg⁴の除去を行って化合物（Ib）を製造する方法である。

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成される(例えば、T. W. Greeneら、Protective Groups in Organic Synthesis, 2rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照)。

例えば、保護基 Pg^4 がアリルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、求核(還元)剤及び金属触媒を作用させることにより達成される。

該不活性溶媒としては、例えば、水；メタノール、エタノール等のアルコール類；ヘキサン、トルエンのような炭化水素類；ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；テトラヒドロフランのようなエーテル類が挙げられ、このうち好適にはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)、ハロゲン化炭化水素類(特にジクロロメタン)を挙げることができる。

求核(還元)剤としては、ピロリジン、モルホリンのようなアミン類；ギ酸ナトリウムのようなギ酸塩類；2-エチルヘキサン酸カリウムのようなカルボン酸塩類；アセチルアセトン、ジメドンのような1, 3-ジカルボニル化合物類；水素化トリブチルスズのような水素化スズ化合物類が挙げられ、このうち好適にはピロリジン又は水素化トリブチルスズである。

使用される求核(還元)剤は、化合物(8)に対して一般に1乃至1000当量であり、好適には1乃至3モル当量である。

金属触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)等のパラジウム錯体が挙げられる。使用される金属触媒の量は、化合物(8)に対して0.0001乃至1モル当量であり、好適には0.001乃至0.05モル当量である。

反応混合物には、トリフェニルホスフィン等のホスフィン化合物を加えても良い。使用されるホスフィン化合物の量は、通常、使用される金属触媒の量に対して最大5モル当量である。

脱アリルオキシカルボニル化の反応温度は、通常-20℃乃至60℃(好適には0℃乃至室温)であり、反応時間は、主に反応温度と脱保護試薬によって異なるが、通常1分間乃至6時間(好適には1.0分間乃至2時間)である。

また、例えば、保護基 Pg^4 が t -ブチルジフェニルシリル基のような、 C_1 - C_6 アルキル基若しくはフェニル基を独立に 3 個有するシリル基である場合には、溶媒中、化合物 (8) にフッ化物塩を作用させることにより行うことができる。

- 5 該溶媒としては、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、 t -ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類； N 、 N -ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、
10 1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類（特にテトラヒドロフラン）である。

- フッ化物塩としては、フッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物塩；及びテトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機アンモニウムフッ化物塩が挙げられる。
15

反応は、酢酸等の酸類を加えることにより液性を中性に調節しながら行っても良い。

- 脱シリル化の反応温度は、通常 0°C 乃至室温、反応時間は通常 1 乃至 4 時間である。
20

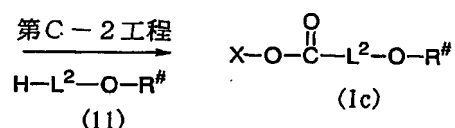
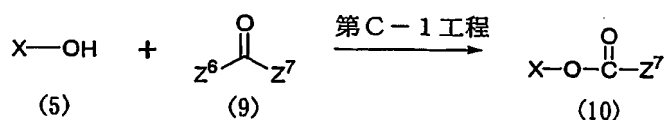
保護基 Pg^4 の除去反応の終了後、目的化合物 (I b) は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

- 25 得られた目的化合物 (I b) は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

[C 法]

C 法は、本発明の一般式 (I) を有する化合物のうち、 L^a が、酸素原子を示

し、Rが置換基群βより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁－C₆アルカノイル基、式－C(=O)－NR²R³(式中R²及びR³は、それぞれ独立して水素原子又はC₁－C₆アルキルを示すか、或いは、R²及びR³は結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。)で表される基、又は、－P(=O)(OH)₂基を示す化合物(Ic)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、X及びR[#]は前述と同意義を示し、L²は前述のLと同意義(但し、L^aは、酸素原子である)を示し、Z⁶及びZ⁷は、独立に、ハロゲン原子又はそれに代わる脱離基を示す。そのような脱離基の例としては塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子;トリクロロメトキシ基等のハロゲン化されても良いC₁－C₆アルコキシ基;フェノキシ基のようなC₆－C₁₀アリールオキシ基;及びイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリルのような窒素原子を1乃至4個有する5乃至7員ヘテロアリール基のような脱離基を挙げることができる。

本法は、まず、アルコール化合物(5)を化合物(9)と反応させて反応性炭酸エステル化合物(10)に導き(第C-1工程)、次に、化合物(10)をアルコール化合物(11)とエステル化して化合物(Ic)を製造する(第C-2工程)方法である。

化合物(9)は、具体的には、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、炭酸ビス(トリクロロメチル)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸フェニル等、有機合成化学で一般に“ホスゲン等価体”として知られる化合物であって主に市販のものを用いることができ、これらのうち好適には、1, 1'-カルボニルジイミダゾールである。

アルコール化合物(11)は、I法によって製造することができる。

(第 C - 1 工程)

第 C - 1 工程は、アルコール化合物 (5) を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物 (9) と反応させて、反応性炭酸エステル化合物 (10) を製造する工程である。

- 5 反応に使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されない。そのような溶媒としては、例えば、ジクロロメタンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；N, N-ジメチルホルムアミド、ヘキサ
10 メチルホスホロアミドのようなアミド類を挙げることができる。このうち好適にはハロゲン化炭化水素類（特に好適にはジクロロメタン）、エーテル類（特に好適にはテトラヒドロフラン）又はアミド類（特にN, N-ジメチルホルムアミド）である。

- 反応に使用される塩基としては、アルコール化合物 (5) からそのアルコール性活性プロトンを取ることができるものであれば特に限定はなく、例えば、トリ
15 エチルアミン等の有機アミン類；ピリジン等の含窒素芳香族化合物類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；ブチルリチウム、フェニルリチウム等の有機リチウム類；及び、カリウム *t*-ブトキシドのようなアルカリ金属アルコラート類が挙げられ、このうち好適には金属水素化物（特に水素化ナトリウム）及びアルカリ金属アルコラート類（特にカリウム
20 *t*-ブトキシド）である。

塩基は、化合物 (5) に対して通常 0.01 乃至 5 モル当量用いることができ、好適には 0.01 乃至 3 モル当量である。

反応温度は、主に用いる化合物 (9) の種類によって異なるが、通常 -78℃ 乃至 50℃ であり、好適には、0℃ 乃至 40℃ である。

- 25 反応時間は、主に反応温度や用いる化合物 (9) の種類により異なるが、通常 30 分乃至 24 時間、好適には 1 時間乃至 5 時間である。

第 C - 1 工程の反応が終了した後、反応性炭酸エステル化合物 (10) は、単離することなく第 C - 2 工程の反応に付すことができる。即ち反応混合物の中へ

アルコール化合物（１１）を加えて、第Ｃ－２工程の反応を行うことができる。
必要であれば、反応性炭酸エステル化合物（１０）は、通常の方法、例えば、溶媒抽出、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等の方法により反応混合物から採取できる。

5 （第Ｃ－２工程）

第Ｃ－２工程は、反応性炭酸エステル化合物（１０）を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物（１１）とエステル化して化合物（Ｉｃ）を製造する工程である。

10 反応に使用される溶媒及び塩基の種類は、第Ｃ－１工程で使用される溶媒及び塩基の種類と同様である。使用される塩基の量は、第Ｃ－１工程で使用される塩基の量と同様である。

第Ｃ－２工程の反応温度は、主に反応温度や用いる化合物（１１）の種類により異なるが、通常－７８℃乃至溶媒の沸点の範囲内であり、好適には０℃乃至４０℃である。

15 第Ｃ－２工程の反応時間は、主に反応温度や用いる化合物（１１）の種類により異なるが、通常１０分乃至２４時間、好適には１０分乃至１時間である。

尚、本法は化合物（９）にアルコール化合物（５）及びアルコール化合物（１１）を作用させる順序を入れ替えて行うこともできる。即ち、アルコール化合物（１１）を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物（９）と反応させ、次いでアルコール化合物（５）を加えることによっても達成される。

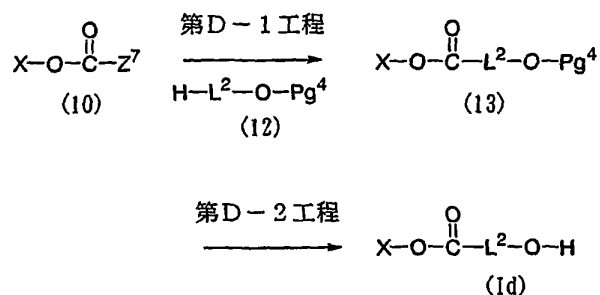
20 反応終了後、化合物（Ｉｃ）は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

25 得られた化合物（Ｉｃ）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

 〔Ｄ法〕

 Ｄ法は、本発明の一般式（Ｉ）を有する化合物のうち、Ｌ[＊]が、酸素原子であり、Ｒが水素原子である化合物（Ｉｄ）を製造する方法であり、下記の反応式で

示される。



上記反応式において、X、Z⁷、Pg⁴及びL²は前述と同意義を示す。

本法は、C法における合成中間体である化合物(10)をアルコール化合物(12)によりエステル化して化合物(13)を得(第D-1工程)、次いで水酸基の保護基であるPg⁴の除去を行って化合物(Id)を製造する(第D-2工程)方法である。

(第D-1工程)

第D-1工程は、化合物(10)をアルコール化合物(12)によりエステル化して化合物(13)を製造する工程であり、第C-2工程と同様にして達成される。尚、化合物(12)は後述のI法により得ることができる。また、化合物(13)は、C法と同様に、化合物(9)にアルコール化合物(5)及びアルコール化合物(12)を作用させる順番を入れ替えても得られる。即ち、アルコール化合物(12)を、不活性溶媒中、通常塩基の存在下、化合物(9)と反応させ、次いでアルコール化合物(5)を加えることによっても得られる。

15 (第D-2工程)

第D-2工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成され(例えば、T.W. Greene ら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照)、前述の第B-4工程と同様にして行うことができる。

20 [E法]

E法は、本発明の一般式(I)を有する化合物のうち、Rが置換基群βより選択される同一若又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁-C₆アルカ

ノイル基、式 $-C(=O)-NR^2R^3$ (式中 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して水素原子又は C_1-C_6 アルキルを示すか、或いは、 R^2 及び R^3 は結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。) で表される基、又は、 $-P(=O)(OH)_2$ 基を示す化合物 (I f) を製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、X、L 及び $R^{\#}$ は前述と同意義を示す。

出発原料の化合物 (I e) は、本発明の一般式 (I) を有する化合物のうち R が水素原子である化合物、即ち化合物 (I b) 又は化合物 (I d) であり、前述の B 法又は D 法により得られる。

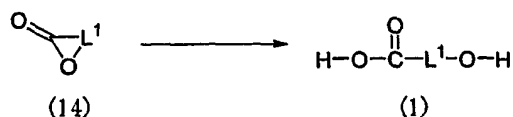
- 10 本方法は、当業者自明の方法により化合物 (I e) をエステル化、カルバモイル化、又はホスホリル化することにより達成できる。例えば、第 A-2 工程と同様に、化合物 (I e) を、溶媒中、通常塩基の存在下、反応性アルカノイル、反応性カルバモイル又は反応性ホスホリル誘導体と反応させることにより達成される。

- 15 反応終了後、化合物 (I f) は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物 (I f) は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

20 [F 法]

F 法は、A 法の原料化合物であるヒドロキシカルボン酸化合物 (1) 又はその塩を製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、 L^1 は前述と同意義を示す。

出発物質のラクトン化合物(14)は、一般に市販であるか当業者自明の方法若しくは公知の方法により製造できる。例えば、対応する環状ケトンから Baeyer-Villiger 反応(松本ら, Heterocycles, 24 巻, 2443-2447 頁(1986 年)参照)、環状エーテルの酸化(H.Firouzabadi ら, Synthesis, 4 巻, 285-288 頁(1986 年)参照)、環状無水物の還元(D.M.Bailey ら, J.Org.Chem., 35 巻, 3574-3576 頁(1970 年)参照)等及びこれらに準ずる方法により製造できる。

本法は、当業者自明の方法により達成できる。例えば、溶媒中、ラクトン化合物(14)を、塩基性化合物と反応させることによりヒドロキシカルボン酸化合物(1)又はその塩が得られる。ここで化合物(1)の「塩」とは、用いられた塩基性化合物に含まれていた金属の塩をいい、例えばナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩が挙げられる。

反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害せず、原料及び塩基性化合物をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、水；メタノール、エタノールのようなアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；又はそれらの混合物を挙げることができる。このうち好適にはアルコール類(特にメタノール)若しくはエーテル類(特にテトラヒドロフラン)と水の混合物である。

反応に用いられる塩基性化合物としては、反応混合物に加えた後の液性がアルカリ性を呈するものであれば特に限定はなく、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシド、カリウム t-ブトキシド等のアルカリ金属アルコラート類；ナトリウムメタンチオラート等

の金属チオラート類；シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のアルカリ金属シアニド類が挙げられ、このうち好適にはアルカリ金属水酸化物（特に水酸化ナトリウム）である。用いる塩基性化合物の量は、原料化合物に対して1乃至5モル当量、好適には1乃至1.5モル当量である。

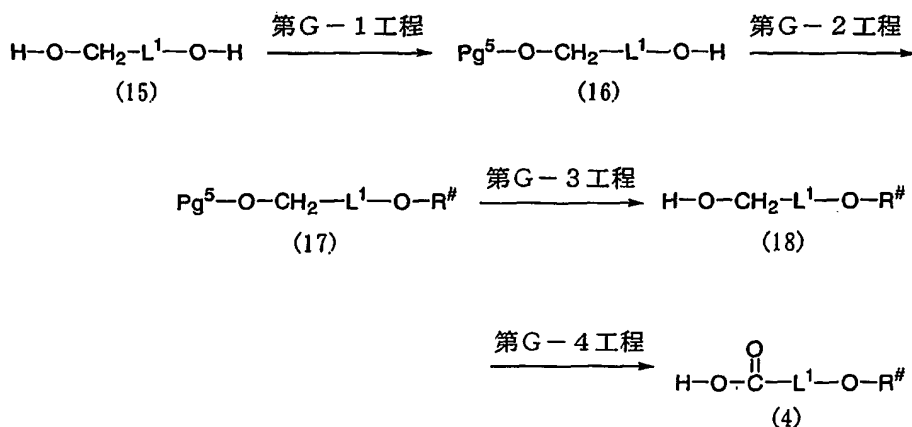
- 5 反応温度は、主に用いる塩基性化合物の種類及び量によって異なるが、一般に-10℃乃至70℃（好適には0℃乃至50℃）の範囲である。

反応時間は、用いる塩基性化合物の種類及び量、並びに反応温度によって異なるが、一般に0.3時間乃至24時間（好適には0.5乃至3時間）である。

- 10 反応終了後、化合物（1）又はその塩は反応混合物より通常の方法で採取できる。例えば、反応混合物に水と混合しない有機溶媒と水を加え、水層を分取し、水を留去することにより化合物（1）の塩が得られる。また、反応混合物を中和後、水と混合しない有機溶媒と水を加え、有機層を分取し、溶媒を留去することにより化合物（1）が得られる。化合物（1）又はその塩は、必要に応じて、再結晶、再沈殿、クロマトグラフィー等の通常の方法によりさらに精製できる。

15 [G法]

本法はA法の中間体化合物（4）を別途に製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、 L^1 及び $R^\#$ は前述と同意義を示し、 Pg^5 は水酸基の保護基を示す。

- 20 ここで保護基 Pg^5 とは、有機合成化学でアルコール類の保護に一般的に用い

られる保護基を示し（例えば、T.W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照）、そのような保護基の種類としては、該保護基を除去しようとする第 G-3 工程において化合物 (17) の保護基以外の部分を損なうことなく除去を行うことができる保護基であればよく、例えば、テトラヒドロピラニル、オキサラン等の酸素原子 1 個を有する 5 員乃至 7 員ヘテロシクリル基；メトキシメチル等の、(C₁-C₆ アルコキシ) メチル基；ベンジル、メトキシベンジル、ジメトキシベンジル、クロロベンジル、メチルベンジル等の、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に 1 乃至 3 個有してもよい (C₆-C₁₀ アリール) メチル基；ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、フルオロアセチル、ジフルオロアセチル、トリフルオロアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル等の、ハロゲン原子 1 乃至 3 個を有してもよい C₁-C₆ アルカノイル基；ベンゾイル、クロロベンゾイル、メトキシベンゾイル、ジメトキシベンゾイル、メチルベンゾイル、ナフトイル等の、C₁-C₆ アルキル基、C₁-C₆ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に 1 乃至 3 個有してもよい (C₆-C₁₀ アリール) カルボニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル等の、C₁-C₆ アルキル基若しくはフェニル基を独立に 3 個有するシリル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等の、ハロゲン原子 1 乃至 3 個を有してもよい C₁-C₆ アルコキシカルボニル基若しくは C₁-C₆ アルケニルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、メトキシベンジルオキシカルボニル、ジメトキシベンジルオキシカルボニル、クロロベンジルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル等の、C₁-C₆ アルコキシ基又はハロゲン原子を独立に 1 乃至 3 個有してもよい (C₇-C₁₁ アラルキル) オキシカルボニル基が挙げられ、このうち好適には C₁-C₆ アルキル基若しくはフェニル基を独

立に 3 個有するシリル基（特に *t*-ブチルジメチルシリル基）である。

本法は、まず 2 価アルコール化合物（15）の片方の水酸基を保護してモノ被保護化合物（16）に導き（第 G-1 工程）、次に化合物（16）をエステル化、カルバモイル化、又はホスホリル化してエステル、ウレタン、又はホスホリル化合物（17）に導き（第 G-2 工程）、次に化合物（17）を脱保護して化合物（18）を製造する（第 G-3 工程）ことにより行われる。化合物（18）を製造するには、より直接的に、化合物（15）を無保護で直接エステル化又はカルバモイル化しても良い。次に化合物（18）を酸化すると（第 G-4 工程）、目的化合物（4）が製造される。

10 以下、各工程について説明する。

（第 G-1 工程）

第 G-1 工程は、2 価アルコール化合物（15）の片方の水酸基を保護して化合物（16）を製造する工程である。

原料の 2 価アルコール化合物（15）は、一般には市販のものをを用いることができるが、必要に応じて当業者自明の方法により製造できる。

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの保護反応によって達成される（例えば、T. W. Greene ら、Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照）。

例えば、化合物（15）を、溶媒中、塩基性条件下、保護試剤と反応させることにより、保護された化合物（16）を製造することができる。

保護試剤は式 Pg^5-Z^8 （式中、 Pg^5 は前述と同意義を示し、 Z^8 はハロゲン原子またはそれに代わる脱離基を示す。）で表される化合物であり、例えば、塩化物、臭化物、ヨウ化物等のハロゲン化物類；及びメタンスルホン酸エステル、トリフルオロメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル等のスルホン酸エステル類等を挙げることができる。このうち好適には、ハロゲン化物類である。

溶媒としては、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；アセ

トン、2-ブタノン等のケトン類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；
N，N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；
及び、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、1，2-
ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、好適にはエーテル類、ハロゲン
5 化炭化水素類、及びアミド類である。

塩基としては、有機合成化学で用いられる塩基であれば特に限定はなく、例え
ば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等のアル
カリ金属炭酸塩；トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロ
ヘキシルアミン、ピリジン、ルチジン、4-(N，N-ジメチルアミノ)ピリジ
10 ン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロノネン、イミダゾール等の有機
塩基類；及び、ナトリウムメトキシド等のアルカリ金属アルコラートが挙げられ、
好適には有機塩基類である。

反応温度は、通常0℃乃至溶媒の沸点の範囲（好適には0℃乃至室温）であり、
反応時間は、主に導入保護基の種類によって異なるが、通常0.5乃至24時間
15 （好適には0.5乃至6時間）である。

反応終了後、化合物（16）は通常の方法により反応混合物から採取できる。
例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水
と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物（16）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロ
20 マトグラフィー等によって更に精製することができる。

尚、本工程の反応により、目的化合物（16）の他に、化合物（15）の両方
の水酸基が保護された副生成物も生じることがあるが、所望により、目的化合物
（16）はその副生成物からクロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の通常の方
法により分離できる。

25 （第G-2工程）

第G-2工程は、モノ被保護化合物（16）の水酸基をエステル化、カルバモ
イル化、又はホスホリル化して、化合物（17）を製造する工程である。

本工程は、第A-2工程と同様にして達成される。

(第 G-3 工程)

第 G-3 工程は、化合物 (17) の保護基を除去してアルコール化合物 (18) を製造する工程である。

- 本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルコールの脱保護反応によって達成される (例えば、T. W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 参照)。

例えば、特に Pg⁵ が t-ブチルメチルシリル等の、C₁-C₆ アルキル基若しくはフェニル基を独立に 3 個有するシリル基の場合には、溶媒中、化合物 (17) にフッ化物塩を作用させることにより行うことができる。

- 10 該溶媒としては、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等の
15 ニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、又はエーテル類であり、更に好適にはエーテル類である。

- フッ化物塩としては、フッ化カリウム等のアルカリ金属フッ化物塩；及びテトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機アンモニウムフッ化物塩が挙げられる。

反応は、酢酸等の酸類を加えることにより液性を中性に調節しながら行っても良い。

反応温度は通常 0℃乃至室温、反応時間は通常 1 乃至 4 時間である。

- 25 反応終了後、化合物 (18) は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば、中和後、反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

得られた化合物 (18) は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロ

マトグラフィー等によって更に精製することができる。

尚、化合物(18)は、より直接的には、第G-1工程乃至第G-3工程を経ることなく、化合物(15)の片方の水酸基にR*基を直接導入することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(15)に、第G-2工程と同様な
5 反応条件を作用させる方法が用いられる。

(第G-4工程)

第G-4工程は、アルコール化合物(18)を酸化してA法の中間体化合物(4)を製造する工程である。

本工程は、不活性溶媒中、化合物(18)を酸化剤と処理することにより達成
10 される。

反応に用いられる溶媒は、原料化合物をある程度溶解し反応を阻害しなければ特に制限はないが、例えば、水；ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類；t-ブチルアルコール等のアルコール類；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル等のエステル類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；
15 N,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類；アセトニトリル等のニトリル類；及びジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類等が挙げられ、このうち好適には水、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、ケトン類、アミド類又はエーテル類であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特にジクロロメタン）、ケトン類（特にアセトン）又はアミド類（特にN,N-ジメチルホルムアミド）である。
20

反応に用いられる酸化剤としては、有機合成化学でアルコール化合物をカルボン酸化合物に酸化するのに用いられる酸化剤であれば特に制限はないが、例えば、三酸化クロム、重クロム酸カリウム、ピリジニウムクロクロマート、Jones 試薬、Collins 試薬等のクロムの塩、酸化物及びその錯体；四酸化ルテニウム、テトラプロピルアンモニウム=ペルルテナート等のルテニウムの塩、酸化物及びその錯体；四酢酸鉛等の鉛の塩、酸化物及びその錯体；過マンガン酸カリウム、二酸化マンガン等のマンガンの塩、酸化物及びその錯体；酸化銀、炭酸銀のような
25

銀の塩、酸化物及びその錯体；タングステン酸等のタングステンの塩、酸化物及びその錯体；モリブデン酸等のモリブデンの塩、酸化物及びその錯体；2，2，6，6-テトラメチルピペリジノオキシラジカル等のフリーラジカル類；塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン類；次亜塩素酸ナトリウム、亜塩素酸ナトリウム、過塩素酸ナトリウム等のハロゲン酸類及びその塩；及びN-クロロスクシンイミド、N-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド等のN-ハロイミド類等が挙げられ、このうち好適にはクロムの塩、酸化物及びその錯体；ルテニウムの塩、酸化物及びその錯体；マンガンの塩、酸化物及びその錯体；銀の塩及びその錯体；又はハロゲン酸類及びその塩であり、更に好適にはクロムの塩、又は酸化物及びその錯体である。

反応に用いられる酸化剤の量は、アルコール化合物（18）に対して、通常2乃至10当量であり、好適には2乃至3当量である。

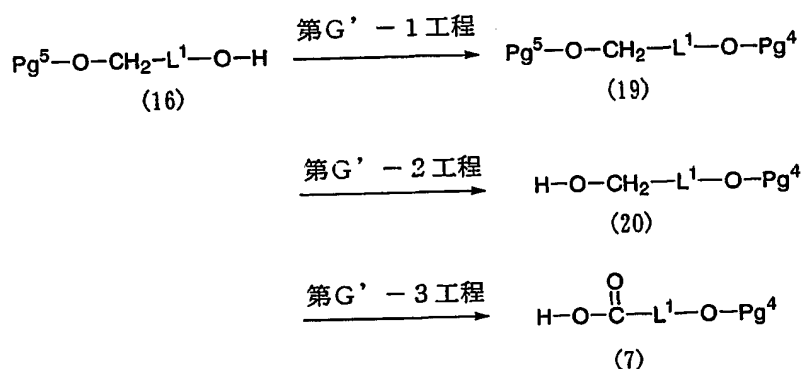
反応温度は、主に用いる酸化剤及び原料化合物によって異なるが、通常-78℃乃至溶媒の沸点の範囲であり、好適には-20℃乃至室温である。

15 反応時間は、主に用いる酸化剤、原料化合物及び反応温度によって異なるが、通常0.1乃至24時間であり、好適には0.5乃至2時間である。

反応終了後、目的化合物（4）は通常の方法により反応混合物から採取できる。例えば反応混合液又は反応混合液の溶剤を留去して得られる残渣に水と混合しない有機溶剤を加え、水洗し、溶剤を留去して得られる。

20 得られた化合物（4）は、必要ならば常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

尚、同様にB法の合成中間体である化合物（7）を得ることができる。

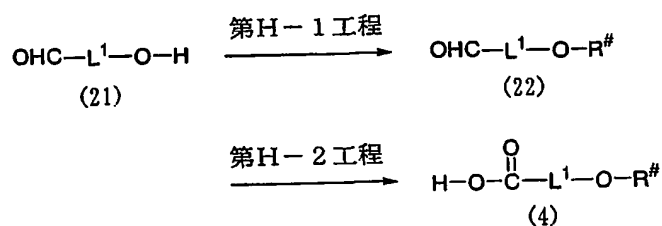


即ち、モノ被保護化合物(16)を、第G-2工程と同様に保護基Pg⁴で保護して化合物(19)を得(第G'-1工程)、次いで保護基Pg⁵を除去して化合物(20)を得(第G'-2工程)、最後に化合物(20)を酸化することにより化合物(7)を得ることができる。

- 5 尚、化合物(20)は、より直接的には、第G-1工程、第G'-1工程、及び第G'-2工程を経ることなく、化合物(15)を保護基Pg⁴で直接保護することによっても得られる。この場合、好適には、化合物(15)に、第G'-1工程と同様な反応条件を作用させる方法が用いられる。

[H法]

- 10 本法はA法の中間体化合物(4)を別途に製造する方法であり、下記の反応式で示される。



上記反応式において、L¹及びR[#]は、前述と同意義を示す。

本法は、アルデヒド化合物(21)の水酸基をエステル化又はカルバモイル化することにより化合物(22)を製造し(第H-1工程)、次に化合物(22)を酸化することによって化合物(4)を製造する方法である。

15

以下、各工程について説明する。

第H-1工程は、アルデヒド化合物(21)の水酸基をエステル化又はカルバ

モイル化して化合物(22)を製造する工程である。

原料のアルデヒド化合物(21)は、市販のものを用いるか或いは当業者自明の方法により製造することができる。例えば、対応するラクトン化合物の還元的開裂により得ることができる(D. Johnston ら, Tetrahedron Lett., 40 巻, 4913
5 - 4916 頁 (1999 年) 参照)。

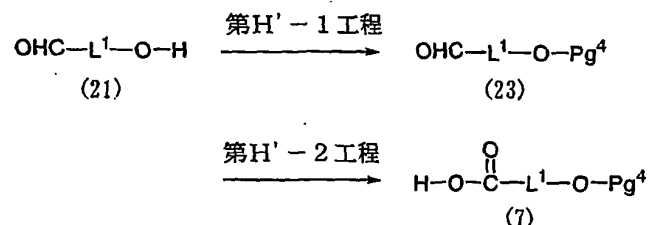
本工程は、第A-2工程と同様にして行うことができる。

第H-2工程は、アルデヒド化合物(22)を酸化してA法の中間体化合物(4)を製造する工程である。

本工程は、有機合成化学で一般に用いられる、アルデヒド化合物の酸化によっ
10 て達成される。

例えば、第G-4工程と同様にして行うことができる。

尚、同様にB法の合成中間体である化合物(7)を得ることができる。

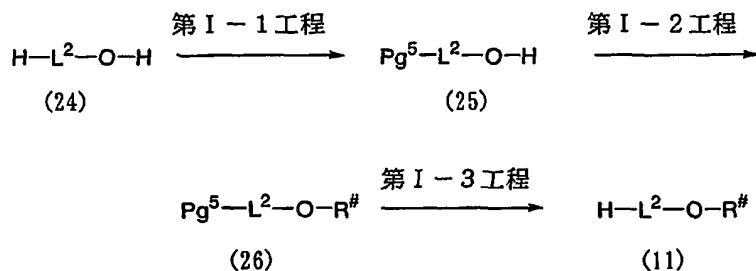


即ち、第B-1工程と同様に化合物(21)の水酸基を保護基Pg⁴により保護して化合物(23)を得(第H'-1工程)、次いで第H-2工程と同様にアル
15 デヒド基を酸化することにより化合物(7)を得ることができる(第H'-2工程)。

[I法]

I法は、C法の原料である化合物(11)を製造する方法であり、下記の反応式で示される。

- 100 -

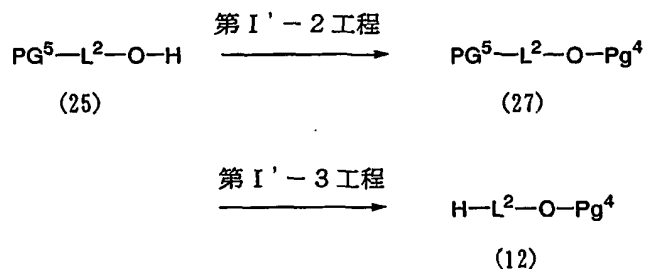


上記反応式において、 $\text{R}^\#$ 、 L^2 及び Pg^5 は前述と同意義を示す。

本法は、まず2価アルコール化合物(24)の片方の水酸基を保護してモノ被保護化合物(25)に導き(第I-1工程)、次に化合物(25)に基 $\text{R}^\#$ を導入して化合物(26)に導き(第I-2工程)、最後に化合物(26)を脱保護して目的化合物(11)を製造する(第I-3工程)方法であり、前述のG法(第G-1工程乃至第G-3工程)と同様にして行われる。

尚、G法の場合と同様、化合物(24)を無保護のまま直接基 $\text{R}^\#$ を導入して目的化合物(11)を製造することもできる。

また、同様にD法の合成中間体である化合物(12)を得ることができる。



10 即ち、化合物(25)の水酸基を保護基 Pg^4 により保護して化合物(27)を得(第I'-1工程)、次いで保護基 Pg^5 を除去することにより化合物(12)を得ることができる(第I'-2工程)。反応は第G'-1工程乃至第G'-2工程と同様に行われる。

15 尚、A法、B法、C法、D法又はE法により得られる本発明に係る化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、又は(I f)が、基Lや基R中にも保護基を含む場合、該保護基を当業者自明の方法をもって除去することにより最終目的化合物に誘導することができる。即ち、基Lや基R中に水酸基、式 -NH- で表され

る基、カルボキシ基、 $-P(=O)(OH)_2$ 基又は $-SO_3H$ 基を含む化合物を合成する場合には、これらが保護された原料を用いて合成を進め、最後に該保護基を除去することができる。

保護基の除去は、その種類によって異なるが、一般に有機合成化学の分野で知られている方法 (T W. Greene ら, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999 年) 等参照) 又はそれらに準ずる方法によって達成できる。例えば、基 L や基 R 中にカルボキシ基又は $-P(=O)(OH)_2$ 基が存在する場合には、保護基としてアリル基を用いることができ、該保護基の除去は、前述した A 法における Pg^2 及び Pg^3 の除去或いは B 法における Pg^4 の除去と同様に行うことができる。

本発明に係るトリアゾール化合物又は薬理上許容される塩は、高い水溶性を有し、医薬 (特に注射剤) として投与されて生体内で速やかに開裂することにより、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコッカス属、ムーコル属、ヒストプラズマ属、ブラストミセス属、コクシジオイデス属、パラコクシジオイデス属、トリコフィートン属、エピデルモフィートン属、ミクロスポルム属、マラセチア属、シュードアレシェリア属、スポロスリックス属、リノスポリジウム属、フォンセカエア属、ワンギエラ属、フィアロフォラ属、エキソフィアラ属、クラドスポリウム属、アルテルナリア属、オーレオバシジウム属、カエトミウム属、クルブラリア属、ドレクスレラ属、マイコセントロスポラ属、フォマ属、ヘンダーソヌラ属、スキタリジウム属、コリネスポラ属、レプトスフェリア属、マジュレラ属、ネオテスツジナ属、セドスポリウム属、ピレノケート属、ジオトリクム属、トリコスボロン属、クリソスポリウム属、コプリヌス属、シゾフィルム属、ニューモシスチス属、コニジオボルス属、バシジオボルス属、ベシロミセス属、ペニシリウム属、アクレモニウム属、フザリウム属、スコプラリオブシス属、サッカロミセス属、セファロスポリウム属、ロボア属、リゾープス属、リゾムーコル属又はアブシジア属等の真菌類等に対して優れた抗真菌活性を有する。

その使用量は、患者 (温血動物、特に人間) の症状、年齢、投与方法 (静脈内投与、筋肉注射投与、皮下注射投与など) 等により異なるが、静脈内投与の場合には、1 回当たり

下限 0.1 mg (好適には 0.5 mg)、上限 600 mg (好適には、500 mg) を成人に対して、1 日当り 1 乃至 6 回症状に応じて投与することが望ましい。

〔図面の簡単な説明〕

(図 1)

- 5 試験例 1 の結果を示すグラフであり、横軸はインキュベート時間を、縦軸は、実施例 5 の化合物の残存率 (%) 又は化合物 A の生成率 (%) を示す。

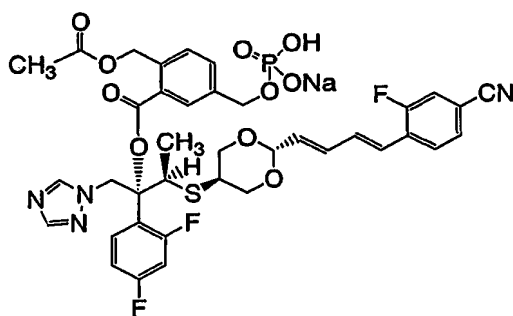
〔発明を実施するための最良の形態〕

以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

10 (実施例)

(実施例 1)

- ソジウム＝ヒドロゲン＝4－(アセトキシメチル)－3－[[[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサン－5－イル]チオ]－1
- 15 －(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロボキシ]カルボニル]ベンジル＝ホスファート (例示番号 5-34 のモノナトリウム塩)



(1) 2－ブromo－1, 4－ベンゼンジメタノール

- 水素化ホウ素ナトリウム (6.61 g, 174.8 mmol) のエタノール (150 ml) 溶液
- 20 を 0℃ にて攪拌している中へ、粉碎した塩化カルシウム (14.55 g, 131.1 mmol) を 20 分かけて加え、次に 2－ブromoterephthalic acid dimethyl (J. Med. Chem., 13 巻, 1235 頁 (1970 年) に記載; 11.94 g, 43.7 mmol) のエタノール (20 ml) 溶

液を加えた。混合物を同温で 30 分攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (5.3 g, 140 mmol)、及び塩化カルシウム (1 g, 9.0 mmol) を追加した。混合物を 40 分間攪拌後、2 N 塩酸水溶液 (250 ml) を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出液を減圧下濃縮し固体の残留物を得た。これを少量の酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 7.98 g (収率 84%) を、融点 104 °C を有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm : 4.48 (2H, d, J=5 Hz), 4.49 (2H, d, J=6 Hz), 5.27 (1H, t, J=6 Hz), 5.37 (1H, t, J=5 Hz), 7.31 (1H, d, J=7 Hz), 7.46-7.50 (2H, m)

10 I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 3332, 3244, 1435, 1404, 1201, 1058, 1018, 825

マスマスペクトル m/z (EI): 216, 218 (M⁺)。

(2) 2-ブロモ-1, 4-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゼン

15 (1) で得た 2-ブロモ-1, 4-ベンゼンジメタノール (7.76 g, 35.8 mmol) と p-トルエンスルホン酸・一水和物 (340.2 mg, 1.80 mmol) をジクロロメタン (180 ml) に溶かし、0 °C に冷却し攪拌している中へ、3, 4-ジヒドロ (2 H) ピラン (7.22 g, 84.9 mmol) を滴下した。混合物を 1 時間攪拌後、3, 4-ジヒドロ (2 H) ピラン (0.8 g, 9.3 mmol) を追加した。混合物を 40 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加え、混合物を 5 分間攪拌し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 250 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 12.07 g (収率 88%) を油状物質として得た。

25 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.52-1.91 (12H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 4.47 (1H, d, J=12 Hz), 4.57 (1H, d, J=13 Hz), 4.69 (1H, t, J=4 Hz), 4.74 (1H, d, J=12 Hz), 4.77 (1H, t, J=4 Hz), 4.81 (1H, d, J=13 Hz), 7.30 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.48 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, d, J=1

Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2947, 1608, 1562, 1388, 1345, 1075, 1032, 973, 906

マスペクトル m/z (FAB): 385, 387 ($M^+ + 1$).

- 5 (3) 2, 5-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] 安息香酸

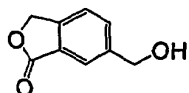
(2) で得た 2-ブロモ-1, 4-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] ベンゼン (3.55 g, 9.22 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を -78°C に冷却し、攪拌している中へ、 n -ブチルリチウム (1.57 M ヘキサン溶液; 8.33 ml, 13.1 mmol) を滴下した。混合物を同温で 20 分間攪拌後、炭酸ガスを 40 分間通じた。混合物を同温で 1 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。混合物を 0°C に昇温し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、溶媒を減圧留去し、残留物を得た。これを、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.63 g (収率 50%) を無色の油状物質として得た。

15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.92 (12H, m), 3.56-3.60 (2H, m), 3.88-3.95 (2H, m), 4.55 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.73 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.81 (1H, t, $J=4$ Hz), 4.82 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.96 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=1$ Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2947, 1730, 1693, 1261, 1031, 908

マスペクトル m/z (FAB): 351 ($M^+ + 1$).

(4) 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン



- 25 (3) で得た 2, 5-ビス [(テトラヒドロピラン-2-イル) オキシメチル] 安息香酸 (1.62 g, 4.64 mmol) をメタノール (30 ml) に溶かし、 p -トルエン

スルホン酸・一水和物 (103.0 mg, 0.54 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間
攪拌した。溶媒を減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g
を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 1 :
0) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 587.5 mg (収率 77%) を、融点 107-108 °C
5 を有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.91 (1H, t, $J=5$ Hz), 4.83 (2H, d,
 $J=5$ Hz), 5.33 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.93 (1H,
s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3461, 1735, 1048, 996, 771

10 マススペクトル m/z (EI) : 164 (M^+)。

(5) 2, 5-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル

2, 5-ビス (プロモメチル) 安息香酸メチル (J. Am. Chem. Soc., 121 巻,
1192 頁 (1999 年) に記載 ; 12.65 g, 39.3 mmol) をジメチルスルホキシド (80 ml)
に溶かし、酢酸ナトリウム (10.4 g, 126.8 mmol) を加え、混合物を室温で 1
15 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (150 ml) を加え、生成物を酢酸エ
チルで抽出した。有機層を、水、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶
媒を減圧下留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 200 g を用いたカラム
クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5 ~ 1 : 2) 混合溶媒
で溶出し、標記化合物 7.72 g (収率 70%) を油状物質として得た。

20 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.92
(3H, s), 5.13 (2H, s), 5.51 (2H, s), 7.49 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.53 (1H, dd,
 $J=8, 1$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=1$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1737, 1255, 1037

マススペクトル m/z (FAB) : 281 ($M^+ + 1$)。

25 (6) 6-(ヒドロキシメチル) -1 (3H) -イソベンゾフラノン

(5) で得た 2, 5-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル (7.72 g, 27.5
mmol) をメタノール (100 ml) に溶かし、炭酸カリウム (380.7 mg, 2.7 mmol)
を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、2 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加え

た。溶媒を減圧下留去し、得られた固体残留物をメタノールより再結晶し、標記化合物 2.20 g を無色の固体として得た。母液を減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1.05 g (合計で 3.25 g, 収率 76%) を無色の固体として得た。スペクトルデータは、(4) で述べたデータと一致した。

(7) 6 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン

(4) 又は (6) で得た 6 - (ヒドロキシメチル) - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン (587.5 mg, 3.58 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、tert-ブチルククロジメチルシラン (647.3 mg, 4.30 mmol) とイミダゾール (292.3 mg, 4.30 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌後、水 (20 ml) を加え、生成物を酢酸エチルーヘキサン混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 940.1 mg (収率 94%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.12 (6H, s), 0.95 (9H, s), 4.83 (2H, s), 5.31 (2H, s), 7.45 (1H, d, J=8 Hz), 7.67 (1H, d, J=8 Hz), 7.88 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 2958, 1766, 1156, 840

マスマスペクトル m/z (FAB) : 279 ($\text{M}^+ + 1$)。

(8) 4 - メトキシベンジル = 2 - (アセトキシメチル) - 5 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] ベンゾアート

(7) で得た 6 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 (3 H) - イソベンゾフラノン (932.9 mg, 3.35 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、水酸化カリウム (188.0 mg, 3.35 mmol) の水 (1.2 ml) 溶液を加えた。混合物を室温で 4 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物を真空ポンプで

乾燥して非晶質の固体を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル=クロリド (577.3 mg, 3.69 mmol) を加え、混合物を 80℃ で 1 時間攪拌した。混合物を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム
5 で洗浄し、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶かし、0℃ にて、4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (450.3 mg, 3.69 mmol) と塩化アセチル (289.4 mg, 3.69 mmol) を加えた。混合物を同温で 30 分間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して油状の残留物を得た。これを、
10 シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 5) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 905.6 mg (収率 59%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.08 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.08 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.74 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.43 (1H, d, J=7 Hz), 7.48 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.94 (1H, d, J=1 Hz)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2957, 2931, 2858, 1721, 1257, 909, 839
マススペクトル m/z (FAB) : 457 (M^+-1)。

(9) 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-(ヒドロキシメチル) ベンゾアート
20

(8) で得た 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] ベンゾアート (905 mg, 1.97 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、テトラブチルアンモニウム=フルオリド (1 N テトラヒドロフラン溶液; 9.9 ml, 9.9 mmol) と酢酸 (592.9 mg, 9.87 mmol)
25 を加えた。混合物を 50℃ で 1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去した。油状の残留物を、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 500.1 mg (収率 74%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.09 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.72 (2H, s), 5.29 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.53 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=1$ Hz)
IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1737, 1714, 1519, 1253, 1039

5 マススペクトル m/z (FAB) : 345 ($M^+ + 1$).

(10) 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート

(9) で得た 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-(ヒドロキシメチル)ベンゾアート (480.4 mg, 1.40 mmol) のジクロロメタン (10 ml)
10 溶液を 0℃ に冷却し攪拌しながら、テトラゾール (195.4 mg, 2.79 mmol) とビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年); 444.9 mg, 1.82 mmol) を加え、混合物を同温で 15 分間攪拌した。混合物を室温に昇温し 1 時間攪拌した後、メタノール (12 滴) を加えた。混合物を 5 分間攪拌した後 0℃ に冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 0.54 g, 4.8 mmol) を加え、混合物を室温に昇温し、15 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を 10 分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を合わせ、溶媒を減圧下留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2 ~ 1 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 598.3 mg (収率 85%) を無色の油状物質として得た。
15
20

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.10 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.50-4.53 (4H, m), 5.08 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5.29 (2H, s), 5.33 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.51 (2H, s), 5.90 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=2$ Hz)
25

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1721, 1516, 1256, 1031, 989

マススペクトル m/z (FAB) : 505 ($M^+ + 1$).

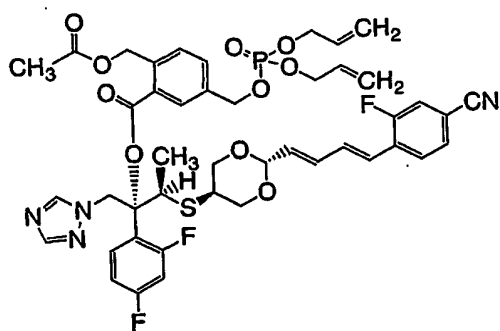
(11) 2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]安息香酸

(10) で得た 4-メトキシベンジル=2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート (590.3 mg, 1.17 mmol) とアニソール (600 mg, 5.55 mmol) の混合物を 0℃ に冷却し攪拌しながら、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加えた。混合物を室温まで昇温後、20 分間放置した。混合物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除いた (合計 3 回)。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に注意深く 2 N 塩酸水溶液 (10 ml) を加え、遊離したカルボン酸を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 (477.5 mg, 収率定量的) を無色の油状物質として得た。
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.17 (3H, s), 4.57 (4H, m), 5.15 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.27 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.36 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.57 (2H, s), 5.92 (2H, ddt, $J=17, 10, 7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz), 8.13 (1H, br s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1738, 1700, 1256, 1167, 1028, 989

マスマスペクトル m/z (FAB) : 385 ($M^+ + 1$)。

(12) (1R, 2R)-2-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート



(11) で得た 2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]安息香酸 (475.5 mg, 1.24 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶かし、0℃に冷却し攪拌している中へ、塩化オキサリル (189.2 mg, 1.49 mmol) と N,N-ジメチルホルムアミド (15 μl) を加えた。混合物を室温に昇温し 40 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、粗製の 2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾイル=クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (544.6 mg, 1.00 mmol) と、テトラヒドロフラン (5 ml) の混合物に、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 56.9 mg, 1.31 mmol) を加え、市販の超音波洗浄機を用いて混合物に 30 分間超音波を照射した。混合物を超音波洗浄機からはずし、0℃に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の 2-(アセトキシメチル)-5-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾイル=クロリド (全量) を加えた。混合物を室温で 40 分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 368.3 mg (収率 41%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.15 (3H, s), 3.04 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.49-4.57 (4H, m), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.11 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.23 (2H, dd, $J=10, 5$ Hz), 5.33 (2H, ddd, $J=17, 6, 1$ Hz), 5.43 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.47-5.55 (3H, m), 5.83-5.96 (3H, m), 6.56 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.89-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.56-7.60 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=1$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} Liquid film cm^{-1} : 2232, 1731, 1504, 1276, 1258, 1026, 733

マスペクトル m/z (FAB): 909 ($M^+ + 1$).

(13) ソジウム=ヒドロゲン=4-(アセトキシメチル)-3-[[[(1R, 2R)-2-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート(標記目的化合物)

(12) で得た (1R, 2R)-2-[[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-(アセトキシメチル)-5-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]ベンゾアート (368.3 mg, 0.41 mmol) を、ジクロロメタン (5 ml) に溶かし、ビス(トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (14.7 mg, 0.02 mmol) と水素化トリブチルスズ (240.1 mg, 0.83 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物にヘキサン (30 ml) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加えて、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物にメタノー

ルを加え、含水メタノール層を分け採った。溶媒を減圧下留去し、残留物を得た。
 メタノール (30 ml) を加え固体を洗浄し、洗浄液を合わせ濃縮して得られた油
 状の残留物を、Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相
 カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒
 5 で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物
 85.6 mg (収率 25%) を無色の固体として得た。

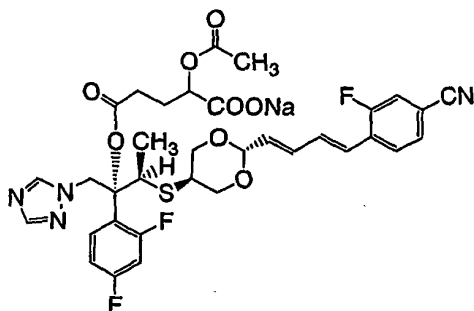
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.12 (3H,
 s), 2.97 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz),
 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08-4.16 (2H, m), 4.96 (2H, d, J=5 Hz), 5.03 (1H,
 10 d, J=5 Hz), 5.39 (1H, d, J=14 Hz), 5.48 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, d, J=15
 Hz), 5.61 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.57 (1H, dd,
 J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16,
 11 Hz), 7.49-7.66 (4H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz),
 7.92 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=1 Hz), 8.28 (1H, s)

15 I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3433, 2231, 1733, 1503, 1384, 1141, 1120,
 975, 543

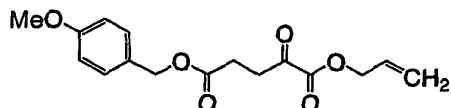
マススペクトル m/z (FAB) : 851 (M⁺+1)。

(実施例 2)

20 ソジウム = 2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1
 E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニ
 ル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェ
 ニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポ
 キシ]-5-オキソペンタノアート (例示番号 4-20 のナトリウム塩)



(1) アリル = 5 - [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 2, 5-ジオキソペンタノアート



2-オキソグルタル酸 (2.92 g, 20.0 mmol)、ジシクロヘキシルアミン (3.63 g, 20.0 mg)、及びヨウ化アリル (2.01 ml, 22.0 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし、この混合物を 60℃ に昇温して 30 分間攪拌した。
 5 ジシクロヘキシルアミン (3.63 g, 20.0 mg) と、4-メトキシベンジル=クロリド (3.13 g, 20.0 mmol) を加え、混合物を同温で 30 分間攪拌した。冷却後、混合物を水と酢酸エチルに分配した。有機層を合わせ、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧下濃縮し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル
 10 85 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5 ~ 9 : 25) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.48 g (収率 24%) を、薄黄色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.70 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.17 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.75 (2H, dd, $J=6, 1$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.41 (1H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.95 (1H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz),
 15 6.89 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1732, 1516, 1252, 1173, 1080, 1036

マスペクトル m/z (EI) : 306 (M^+).

(2) アリル = 2-ヒドロキシー-5-[(4-メトキシベンジル) オキシ] - 5-オキソペンタノアート
 20

塩化亜鉛 (1.0 M ジエチルエーテル溶液; 8.8 ml, 8.8 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に加え、0℃にて攪拌している中へ、水素化ホウ素ナトリウム (605.3 mg, 16.0 mmol) を加えた。市販の超音波洗浄機を用いて混合物に 10 分間超音波を照射した。混合物を超音波洗浄機からはずして -5℃に冷却し、

- 5 (1) で得たアリル=5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2,5-ジオキソペンタノアート (1.84 g, 6.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 10 分間かけて加えた。混合物を 30 分攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 65 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:10~2:5) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.26 g (収率 68%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.91-2.05 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.43-3.58 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.23-4.27 (1H, m), 4.67 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5.06 (2H, s), 5.28 (1H, dt, $J=10$, 1 Hz), 5.34 (1H, dq, $J=18$, 1 Hz), 5.91 (1H, ddt, $J=18$, 10, 6 Hz), 6.89 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3322, 1743, 1252, 1171

マスマスペクトル m/z (FAB) : 309 ($M^+ + 1$)。

- 20 (3) アリル=2-アセトキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート

(2) で得たアリル=2-ヒドロキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート (1.26 g, 4.09 mmol) を 0℃にてピリジン (15 ml) に溶解し、塩化アセチル (481.2 mg, 6.13 mmol) を加えた。混合物を室温に昇温し、30 分間攪拌した。0℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:5) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.36 g (収率 95%) を無色の油状物

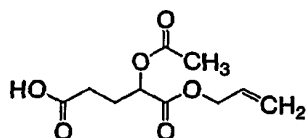
質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.11 (3H, s), 2.12-2.30 (2H, m),
2.41-2.52 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.63 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.04-5.07 (1H, m),
5.06 (2H, s), 5.25 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J=18, 1$ Hz), 5.89
5 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1742, 1614, 1516, 1252, 1170, 1036

マスマスペクトル m/z (FAB) : 351 ($M^+ + 1$)。

(4) 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタン酸



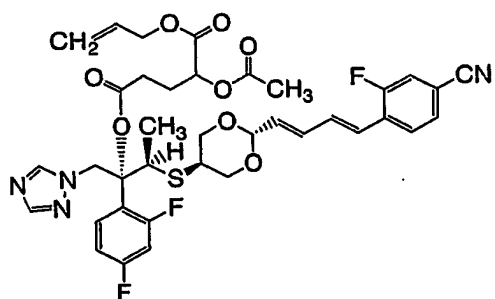
(3) で得たアリル=2-アセトキシ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-5-オキソペンタノアート (1.36 g, 3.88 mmol)、アニソール (1.50 g, 13.87
10 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) を、実施例 1-(11) と同様な方法で
反応させ処理することにより、標記化合物 1.04 g (収率定量的) を得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.15 (3H, s), 2.18 (1H, ddd, $J=16, 8, 1$ Hz), 2.23-2.30 (1H, m), 2.45-2.59 (2H, m), 4.65 (2H, dt, $J=6, 1$ Hz),
15 5.09 (1H, dd, $J=8, 5$ Hz), 5.27 (1H, dt, $J=17, 1$ Hz), 5.35 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.91 (1H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1746, 1714, 1375, 1276, 1248, 1184, 1077

マスマスペクトル m/z (FAB) : 231 ($M^+ + 1$)。

(5) アリル=2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-
20 [(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-5-オキソペンタノアート



(4) で得た 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタン酸 (345.3 mg, 1.50 mmol) 及び塩化オキサリル (209.4 mg, 1.65 mmol) を、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタノイル=クロリドを得た。

- 5 参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (542.6 mg, 1.00 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 96.0
- 10 mg, 2.20 mmol)、及び、上で得た粗製の 4-アセトキシ-5-アリルオキシ-5-オキソペンタノイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (7 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) 混合溶媒で溶出して、標
- 15 記化合物と原料 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物 567.4 mg (標記化合物含量 283 mg 相当) を得た。
- 20 (6) ソジウム=2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]

プロポキシ]-5-オキソペンタノアート (標記目的化合物)

(5) で得たアリル=2-アセトキシ-5-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-5-オキソペンタノアートと4-[(1E, 3E)-4-[[トランス-5-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリルの混合物 (全量)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (12.9 mg, 0.018 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (116.4 mg, 0.40 mmol) を、実施例1-(13)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4:6 ~ 3:7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 86.0 mg ((5) よりの通算収率 12%) を無色の固体として得た。

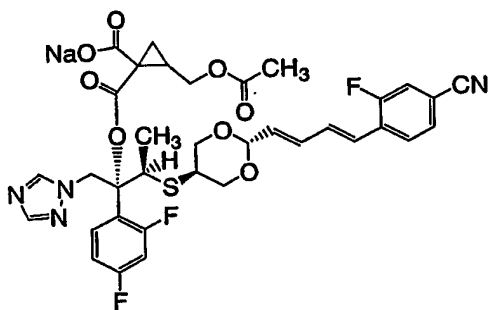
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.31 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.11 (3H, s), 2.04-2.27 (2H, m), 2.45-2.62 (2H, m), 3.01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.82 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.84 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=4 Hz), 5.41 (1H, d, J=15 Hz), 5.46 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.50-7.55 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 ((1/2)H, s), 7.99 ((1/2)H, s), 8.31 ((1/2)H, s), 8.33 ((1/2)H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 3436, 2231, 1734, 1615, 1417, 1385, 1257, 1142, 1051

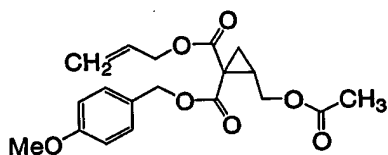
マスマスペクトル m/z (FAB): 737 (M⁺+1)。

(実施例 3)

ソジウム = [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 -
 (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジ
 5 オキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1
 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル] = トランス - 2
 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラート (例示番
 号 6-2 のナトリウム塩)



(1) アリル = 4 - メトキシベンジル = シス - 2 - (アセトキシメチル) - 1,
 10 1 - シクロプロパンジカルボキシラート



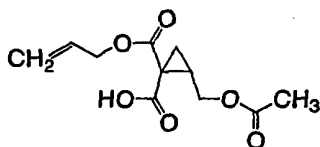
アリル = 2 - オキソ - 3 - オキサビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 1 - カル
 ボキシラート (J. Org. Chem., 54 巻, 5684 頁 (1989 年) に記載 ; 644.2 mg, 3.54
 mmol) をアリルアルコールに溶かし、水酸化カリウム (178.6 mg, 3.18 mmol)
 を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、真空ポンプで
 15 乾燥して非晶質の固体を得た。これを N, N - ジメチルホルムアミド (3 ml) に
 溶解し、4 - メトキシベンジル = クロリド (664.0 mg, 4.11 mmol) を加え、混
 合物を 80℃ で 20 分間攪拌した。混合物を冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液
 を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水
 溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去し油状の残留物を得た。これをジクロロメ
 20 タン (10 ml) に溶かし、0℃ にて、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン

(432.0 mg, 3.54 mmol) と塩化アセチル (277.6 mg, 3.54 mmol) を加えた。混合物を同温で 1 時間攪拌後、水を加えて反応を停止し、生成物をジクロロメタンで抽出した。抽出液を減圧下濃縮して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 35 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4 ~ 1 : 2) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 521.9 mg (収率 41%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.48 (1H, dd, $J=9, 5$ Hz), 1.57 (1H, dd, $J=8, 5$ Hz), 1.95 (3H, s), 2.25-2.32 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, dd, $J=12, 8$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J=12, 6$ Hz), 4.55-4.66 (2H, m), 5.11 (1H, d, $J=12$ Hz), 5.15 (1H, d, $J=12$ Hz), 5.21 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.29 (1H, dt, $J=17, 1$ Hz), 5.83 (1H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1730, 1516, 1321, 1255, 1132, 1035, 909
 マススペクトル m/z (FAB) : 363 ($M^+ + 1$)。

(2) アリル=ヒドロゲン=トランス-2-(アセトキシメチル)-1,1-シクロプロパンジカルボキシラート



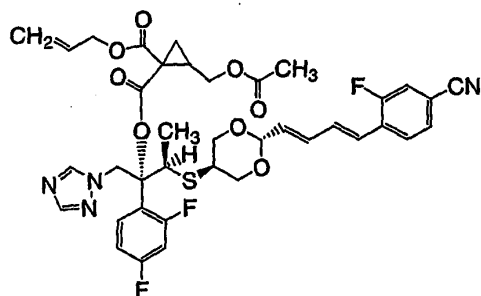
(1) で得たアリル=4-メトキシベンジル=シス-2-(アセトキシメチル)-1,1-シクロプロパンジカルボキシラート (521.9 mg, 1.44 mmol)、アニソール (600 mg, 5.55 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) を、実施例 1-(1) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記化合物 340.1 mg (収率 97%) を得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.99 (1H, dd, $J=9, 4$ Hz), 2.02 (1H, dd, $J=9, 5$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.40-2.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, $J=12, 9$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J=12, 5$ Hz), 4.64-4.75 (2H, m), 5.34 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.35 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.88 (1H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1758, 1679, 1410, 1373, 1153, 1036

マススペクトル m/z (FAB): 243 ($M^+ + 1$).

(3) アリル = (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = シス - 2 - (アセトキシメチル) - 1, 1-シクロプロパンジカルボキシラート



(2) で得たアリル = ヒドロゲン = トランス - 2 - (アセトキシメチル) - 1, 1-シクロプロパンジカルボキシラート (333.8 mg, 1.38 mmol) 及び塩化オキサリル (159.5 mg, 1.26 mmol) を、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製のシス - 2 - (アセトキシメチル) - 1 - [(アリルオキシ) カルボニル]シクロプロパンカルボキシル = クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチル - 3 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン - 2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (547.0 mg, 1.01 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 57.2 mg, 1.31 mmol)、及び、上で得た粗製のシス - 2 - (アセトキシメチル) - 1 - [(アリルオキシ) カルボニル]シクロプロパンカルボキシル = クロリド (全量) を、テトラヒドロフラン (5 ml) 中、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキ

サン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物と原料 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [[(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリルの混合物 669.3 mg (標記化合物含量 270.5 mg 相当) を得た。

(4) ソジウム = [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル] = トランス - 2 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラート (標記目的化合物)

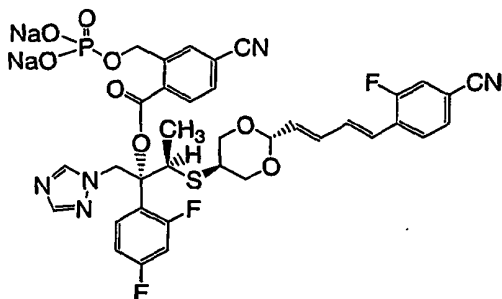
(3) で得たアリル = (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル] = シス - 2 - (アセトキシメチル) - 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシラートと 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [[(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリルの混合物 (全量)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (12.4 mg, 0.018 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (112.9 mg, 0.39 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 50 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (1 : 1 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的物 100.1 mg (収率 38%) を無色の固体として得た。

- 122 -

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.06 ((1/2)H, dd, J=6, 4 Hz),
 1.27-1.31 ((1/2)H, overlapped), 1.29 ((3/2)H, dd, J=7, 2 Hz), 1.32 ((3/2)H,
 J=7, 1 Hz), 1.43 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1.44 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz),
 1.86-1.94 ((1/2)H, m), 1.97-2.04 ((1/2)H, m), 2.03 ((3/2)H, s), 2.05 ((3/2)H,
 5 s), 2.99 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3.09 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 ((1/2)H,
 t, J=11 Hz), 3.53 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.54 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.55
 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3.68 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3.73 ((1/2)H, q, J=7 Hz),
 4.04-4.30 (4H, m), 5.02 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.04 ((1/2)H, d, J=5 Hz), 5.35
 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.41 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.48 ((1/2)H, dd, J=15,
 10 2 Hz), 5.53 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.59 (1H, dd,
 J=15, 11 Hz), 6.76 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-7.02 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=16,
 11 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 ((1/2)H, s), 7.93
 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 7.97 ((1/2)H, s), 8.39 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz),
 8.58 ((1/2)H, s), 8.68 ((1/2)H, s)
 15 I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3430, 2231, 1733, 1612, 1504, 1370, 1243,
 1140, 1051, 972
 マススペクトル m/z (FAB) : 749 (M⁺+1)。

(実施例 4)

20 ジソジウム = 5 - シアノ - 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1
 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニ
 ル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェ
 ニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポ
 キシ] カルボニル] ベンジル = ホスファート (例示番号 5-17 の二ナトリウム塩)



(1) 2, 4-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル

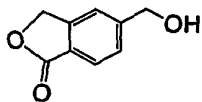
2, 4-ビス (ブロモメチル) 安息香酸メチル (Chem. Ber., 127 巻, 2081 頁 (1994 年) に記載; 13.3 g, 41.3 mmol) 及び酢酸ナトリウム (16.4 g, 200 mmol) を、実施例 1-(5) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 17 ~ 3 : 5) 混合溶媒で溶出して標記化合物 6.35 g (収率 55%) を、油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.14 (3H, s), 2.16 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.52 (2H, s), 7.37 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.46 (1H, s), 7.99 (1H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1737, 1255, 1056

マスペクトル m/z (FAB) : 281 ($M^+ + 1$)。

(2) 5-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン



(1) で得た 2, 4-ビス (アセトキシメチル) 安息香酸メチル (6.35 g, 22.7 mmol) と炭酸カリウム (373.2 mg, 2.7 mmol) を、実施例 1-(6) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出して標記化合物 2.94 g (収率 79%) を融点 126 °C を有する無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.87 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.51

(1H, d, J=8 Hz), 7.55 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3422, 1738, 1138, 1076, 768

マススペクトル m/z (EI): 164 (M^+).

(3) 1-オキソー-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド

- 5 (2)で得た 5-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン(2.94 g, 17.9 mmol) をテトラヒドロフラン (100 ml) に溶かし、活性二酸化マンガン (31 g) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌後、活性二酸化マンガン (3 g) を追加した。更に 30 分間攪拌後、混合物をろ過した。固体をテトラヒドロフランで洗浄し、有機層を合わせて減圧下濃縮し、固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 150 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0:1~1:10) 混合溶媒で溶出した。減圧下濃縮して得た固体を、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で洗浄し、標記化合物 2.01 g (収率 69%) を融点 160 °C を有する固体として得た。

- 15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.43 (2H, s), 8.03 (1H, s), 8.06 (1H, d, J=8 Hz), 8.11 (1H, d, J=8 Hz), 10.18 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 1758, 1699, 1355, 1323, 1049, 993

マススペクトル m/z (EI): 162 (M^+).

(4) 1-オキソー-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル

- 20 (3)で得た 1-オキソー-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド (2.01 g, 12.4 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に懸濁させ、0°C に冷却し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.04 g, 14.9 mmol) の水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 N; 14.8 ml, 14.8 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、減圧下、溶媒量が 3 分の 1 程度になるまで濃縮した。これに水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、減圧下溶媒を留去し、粗製の 1-オキソー-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド=オキシムを固体で得た。これをテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、0°C に冷却してトリエチルアミン (3.04 g, 30 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (3.13 g, 14.9 mmol) を加えた。混合物を同温で 30 分間攪拌後

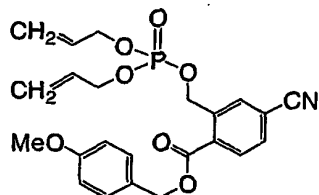
室温に昇温し更に 30 分間攪拌した。混合物を再び 0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下濃縮して固体の残留物を得た。これをシリカゲル 150 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1.57 g (収率 79%) を融点 200-201 °C を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.40 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J=9$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1760, 1055, 1003, 681

10 マススペクトル m/z (EI) : 159 (M^+)。

(5) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾアート



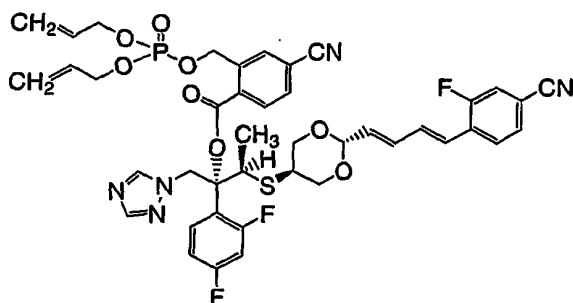
(4) で得た 1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルボニトリル (1.56 g, 9.78 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に懸濁させ、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 9.70 ml, 9.78 mmol) を加えた。混合物を室温で 15 分間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、残留物を真空ポンプで乾燥して非晶質の固体を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル=クロリド (1.53 g, 9.78 mmol) を加え、混合物を 80℃で 5 分間攪拌した。混合物を 0℃に冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウムで洗浄し、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、ジクロロメタン (50 ml) に溶解し、0℃にてテトラゾール (1.40 g, 20 mmol) とビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年); 3.43 g, 14 mmol) を加え、混合物を同温で 5 分間攪拌した。混合物を室温に昇

温し 20 分間攪拌した後、メタノール (0.5 ml) を加えた。混合物 10 分間攪拌し
 した後 0℃ に冷却し、tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペル
 オキシド溶液; メルク製; 2.7 g, 24 mmol) を加え、混合物を室温に昇温し、20
 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を
 5 加え、混合物を 10 分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を合わ
 せ、溶媒を減圧下留去して得られた残留物を、シリカゲル 120 g を用いたカラム
 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、
 固体と油状物質の混合物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、
 洗液を濃縮して残留物を得た。この残留物を、シリカゲル 50 g を用いたカラム
 10 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、
 標記化合物 1.18 g (収率 26%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.58-4.62 (4H, m),
 5.29 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.29 (2H, s), 5.39 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.53
 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.96 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.37
 15 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 8.00 (1H, br s), 8.09 (1H, d,
 $J=8$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2237, 1721, 1613, 1516, 1266, 1031, 990
 マススペクトル m/z (FAB) : 458 ($M^+ + 1$)。

(6) (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シ
 20 アノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン
 - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1,
 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキ
 シ) ホスホリル] オキシメチル] - 4 - シアノベンゾアート



(5) で得た 4-メトキシベンジル = 2-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾアート (949.1 mg, 2.07 mmol) とアニソール (1.0 g, 9.2 mmol) の混合物を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (5 ml) を加えた。室温に昇温し 15 分間放置した後、混合物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除いた (合計 3 回)。ヘキサンを加え、上澄み液を除いて、粗製の 2-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノ安息香酸を得た。これをジクロロメタン (20 ml) に溶かし、0℃ に冷却し塩化オキサリル (1.27 g, 10 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 μ l) を加えた。混合物を室温に昇温し 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残留物をトルエンで薄め、減圧下で濃縮して揮発性成分を除き (合計 3 回)、粗製の 2-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾイル = クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサネ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (759.6 mg, 1.40 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 73.3 mg, 1.68 mmol)、及び、上で得た粗製の 2-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (8 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 60 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~5:1)

混合溶媒で溶出して、標記化合物 656.9 mg (収率 54%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.43 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.01 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.56-4.62 (4H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.29 (2H, d, $J=11$ Hz), 5.38 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.45-5.50 (4H, m), 5.83 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.95 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.75 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=16, 10$ Hz), 7.33-7.39 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.03 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2235, 1729, 1616, 1504, 1277, 1141, 1028, 991

マスマスペクトル m/z (FAB) : 862 ($M^+ + 1$)。

(7) ジソジウム = 5-シアノ-2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(6) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-シアノベンゾアート (643.1 mg, 0.75 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (26.2 mg, 0.037 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (534 mg, 1.83 mmol) を、実施例 1-(13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C_{18} -PREP (ナカライテスク製; 25 g) を用いた

逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール（４：６～３：７）混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 488.3 mg（収率 79%）を無色の固体として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CD_3OD ） δ ppm : 1.40 (3H, dd, $J=7, 1$ Hz), 3.02 (1H, 5 tt, $J=11, 5$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.02 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.16 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.21 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J=17, 6$ Hz), 5.55 (2H, s), 5.86 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=15$ Hz), 7.02-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 7.49-7.58 10 (3H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.80 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.50 (1H, s)

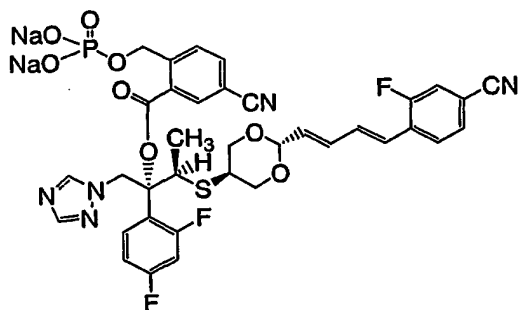
I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3422, 2232, 1731, 1615, 1503, 1276, 1257, 1140, 1053, 977

マスマスペクトル m/z (FAB) : 826 ($M^+ + 1$)

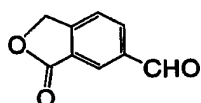
15 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +31.7^\circ$ ($c=0.97$, MeOH)。

（実施例 5）

ジソジウム＝４－シアノ－２－[[（１Ｒ，２Ｒ）－２－[[トランス－２－[(１
E, ３E)－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエニ
20 ル]－１，３－ジオキサソール－５－イル]チオ]－１－（２，４－ジフルオロフェ
ニル）－１－[(１H－１，２，４－トリアゾール－１－イル)メチル]プロボ
キシ]カルボニル]ベンジル＝ホスファート（例示番号 5-16 の二ナトリウム塩）



(1) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルバルデヒド



実施例 1-(4) 又は 1-(6) で得た 6-(ヒドロキシメチル)-1(3H)-イソベンゾフラノン (3.25 g, 20.8 mmol) 及び活性二酸化マンガン (33 g) を、実施例 4-(3) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を固体として得た。これを、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して、標記化合物 2.45 g (収率 76%) を、融点 134℃ を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.42 (2H, s), 7.69 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 8.42 (1H, s), 10.14 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1764, 1707, 1154, 1120, 1000, 770

マスペクトル m/z (EI) : 162 (M^+).

(2) 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルボニトリル

(1) で得た 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-カルバルデヒド (2.42 g, 14.9 mmol)、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (1.35 g, 19.4 mmol)、及び水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 N; 19.3 ml, 19.3 mmol) を、実施例 4-(4) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルバルデヒド=オキシムを固体で得た。この粗製物とトリエチルアミン (3.92 g, 39 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (4.08 g, 19.4 mmol) を実施例 4-(4) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出、濃縮して固体の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いたカラム

クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (0 : 1 ~ 1 : 10) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.67 g (収率 70%) を、融点 195-196°C を有する固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.42 (2H, s), 7.67 (1H, d, $J=8$ Hz),

5 7.97 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 8.24 (1H, br s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2238, 1765, 1464, 1134, 1056, 1006, 771

マスペクトル m/z (EI) : 159 (M^+)。

(3) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-シアノベンゾアート

10 (2) で得た 1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-6-カルボニトリル (1.66 g, 10.5 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10.38 ml, 10.46 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.64 g, 10.5 mmol)、テトラゾール (1.47 g, 20.9 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219
15 頁 (1989 年); 3.68 g, 15 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 2.7 g; 24 mmol) と反応させ処理することにより、抽出して固体(原料)と油状物質の混合物である残留物を得た。これを酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を濃縮して残留物を得た。これを、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 1 ~ 3 : 2) で溶出し、固体と油状物質の混合物を得た。これを更に、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を濃縮して残留物を得た。これを更に、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 737.9
20 mg (収率 15%) を無色の油状物質として得た。

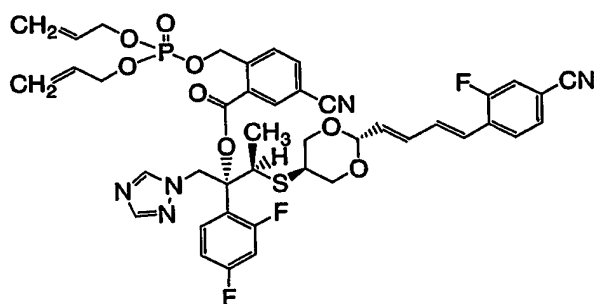
25 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.83 (3H, s), 4.57-4.61 (4H, m), 5.27 (2H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5.29 (2H, s), 5.37 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.58 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8$ Hz), 8.30 (1H,

d, J=1 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2236, 1722, 1516, 1255, 1175, 1031

マススペクトル m/z (FAB): 458 ($M^+ + 1$).

(4) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサノ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-シアノベンゾアート



(3) で得た 4-メトキシベンジル = 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-シアノベンゾアート (737 mg, 1.61 mmol)、アニソール (1.0 g, 9.2 mmol)、及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-シアノ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.27 g, 10 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 μ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-シアノベンゾイル = クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサノ-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (651.1 mg, 1.20 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 62.8 mg, 1.44 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル]

オキシメチル] - 5 - シアノベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (8 ml) 中、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 60 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 5 混合溶媒で溶出して、標記化合物 237.5 mg (収率 23%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.02 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3.54 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.55 (1H, t, $J=12$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 4.58-4.61 (4H, m), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 10 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.36 (2H, d, $J=17$ Hz), 5.47 (2H, s), 5.52 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.88-7.92 (4H, m), 8.18 (1H, s)

15 IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2232, 1731, 1615, 1504, 1276, 1142, 1027
マスペクトル m/z (FAB) : 862 ($M^+ + 1$)。

(5) ジソジウム = 4 - シアノ - 2 - [[(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフル 20 オロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

(4) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 25 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート (230.5 mg, 0.27 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (9.4 mg, 0.013 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (155.4 mg, 0.53 mmol) を、実施例 1 - (1

3)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 25 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 86.0 mg (収率 39%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=18, 6 Hz), 5.39 (1H, dd, J=18, 5 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.50-7.54 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8.01 (2H, s), 8.31 (1H, d, J=8 Hz), 8.40 (1H, s)

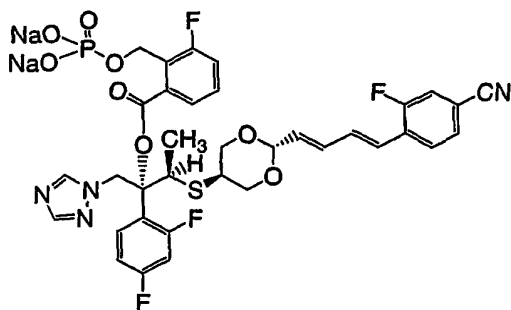
I R スペクトル ν max KBr cm⁻¹ : 3423, 2232, 1729, 1615, 1504, 1141, 1054, 976

マススペクトル m/z (FAB) : 826 (M⁺+1)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ +31.2° (c=0.73, MeOH)。

(実施例 6)

ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - フルオロベンジル = ホスファート (例示番号 5-22 の二ナトリウム塩)

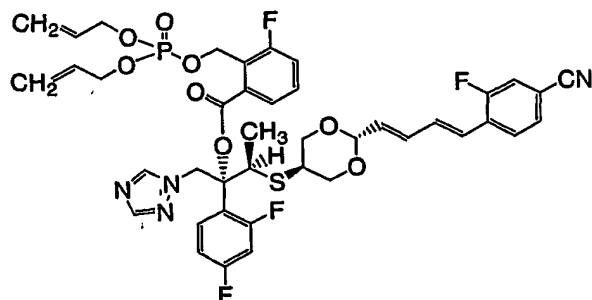


(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロベンゾアート

- 4-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 54 巻, 7485 頁 (1998 年) に記載; 1.52 g, 10 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、
- 5 水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 3.43 g, 14 mmol)、及び *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-*tert*-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 2.7 g, 24 mmol) と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3) 混合溶媒で溶出し、油状物質の混合物を得た。これを更に、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.40 g (収率 31%) を無色の油状物質として得た。
- 15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.49-4.53 (4H, m), 5.22 (2H, d, J=10, 1 Hz), 5.31 (2H, s), 5.33 (2H, d, J=17, 1 Hz), 5.52 (2H, dd, J=7, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6.91 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (1H, dt, J=1, 8 Hz), 7.37-7.42 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=8 Hz), 7.72 (1H, d, J=8 Hz)
- 20 IR スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 1724, 1516, 1462, 1272, 1171, 1029
 マススペクトル m/z (FAB): 451 (M⁺+1)。

(2) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シ

アノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロベンゾアート



- 5 (1)で得た4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロベンゾアート (1.40 g, 3.12 mmol) を、実施例4-(6)と同様な方法で、アニソール (1.4 g, 12.9 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリ
- 10 ル (1.98 g, 15.6 mmol) 及びN,N-ジメチルホルムアミド (15 μ l) を実施例4-(6)と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-フルオロベンゾイル=クロリドを得た。

- 参考例1で述べる4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2
- 15 R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシー-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1,3-ジオキササン-2-イル]-1,3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55%鉱油ディスパーション; 104.7 mg, 2.4 mmol)、及び、上で得た粗製の2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]
- 20 オキシメチル]-3-フルオロベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例1-(12)と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用い

るカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 876.0 mg (収率 51%) を、薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.03 (1H, 5
 tt, $J=12, 5$ Hz), 3.46 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.99 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4.18 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4.44-4.56 (4H, m), 4.97 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.21 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.31 (2H, d, $J=17$ Hz), 5.43-5.54 (4H, m), 5.83 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.89 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.87-6.93
 10 (3H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.39-7.49 (4H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1732, 1504, 1462, 1276, 1141, 1023, 991.

マススペクトル m/z (FAB) : 855 ($M^+ + 1$).

15 (3) ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6 - フルオロベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

20 (2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フルオロベンゾアート (860 mg, 25
 1.0 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (35.1 mg, 0.05 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (786.2 mg, 2.70 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C_{18} -PREP (ナカライテスク製 ; 40

g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 614.2 mg (収率 75%) を無色の固体として得た。

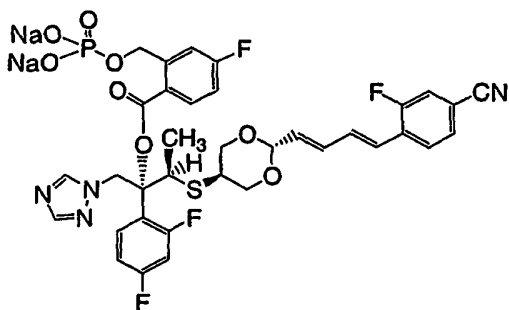
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.43 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 5.32 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.34 (1H, t, J=9 Hz), 7.42 (1H, td, J=8, 5 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62-7.70 (2H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.96 (1H, s), 8.70 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2230, 1731, 1614, 1504, 1275, 1142, 1048, 975

15 マススペクトル m/z (FAB) : 819 (M⁺+1)
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ +5.4° (c=0.91, MeOH)。

(実施例 7)

20 ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 5 - フルオロベンジル = ホスファート (例示番号 5-21 の二ナトリウム塩)



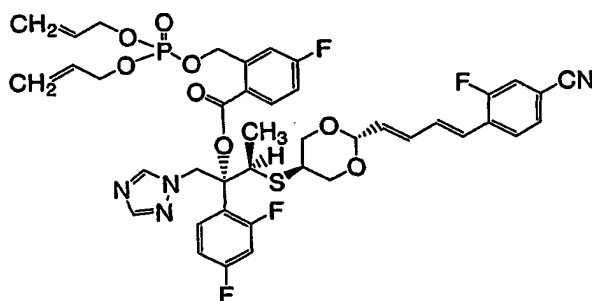
(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ピス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-4-フルオロベンゾアート

5-フルオロ-1 (3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 44 巻, 4591
頁 (1988 年) に記載 ; 1.52 g, 10 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、
5 水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=
クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス (アリル
オキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219
頁 (1989 年) に記載 ; 3.05 g, 12.4 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシ
ド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液 ; メルク製 ; 2.7 g, 24 mmol) と反応
10 させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル
75 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 1
~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出し、油状物質の混合物を得た。これを更にシリカゲル
50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4
~ 1 : 2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 2.07 g (収率 46%) を無色の油状物
15 質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.58-4.61 (4H, m), 5.26 (2H, s), 5.26 (2H, dq, $J=11$, 1 Hz), 5.38 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5.54 (2H, d, $J=7$ Hz), 5.95 (2H, ddt, $J=17$, 11, 5 Hz), 6.91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.02 (1H, td, $J=9.2$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J=10$, 2 Hz), 8.06 (1H, dd, $J=9$, 6 Hz)

IR スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1714, 1613, 1590, 1516, 1261, 1120, 1031
 マススペクトル m/z (FAB): 451 ($M^+ + 1$)。

- (2) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサソール-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾアート



- (1) で得た 4-メトキシベンジル=2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾアート (1.41 g, 3.12 mmol) を、実施例 4 - (6) と同様な方法で、アニソール (2 g, 18.5 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリル (1.98 g, 15.6 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 μ l) を実施例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾイル=クロリドを得た。
- 参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサソール-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 104.7 mg, 2.4 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4-フルオロベンゾイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出

後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 60 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 948.1 mg (収率 55%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.03 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.57-5.61 (4H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (2H, dt, $J=10, 1$ Hz), 5.37 (2H, dt, $J=17, 1$ Hz) 5.41-5.52 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.95 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz),
 10 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.89-6.94 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 7.06 (1H, td, $J=8, 3$ Hz), 7.26-7.41 (3H, m), 7.46 (1H, dd, $J=10, 3$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8, 6$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.89 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2232, 1721, 1614, 1590, 1504, 1275, 1140, 1028

- 15 マススペクトル m/z (FAB) : 855 ($M^+ + 1$).

(3) ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ]

- 20 カルボニル] - 5 - フルオロベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

- (2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (ア
 25 リルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 4 - フルオロベンゾアート (940 mg, 1.1 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (38.6 mg, 0.055 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (640.1 mg, 2.20 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗

製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製；75 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 574.5 mg (収率 64%) を無色の固体として得た。

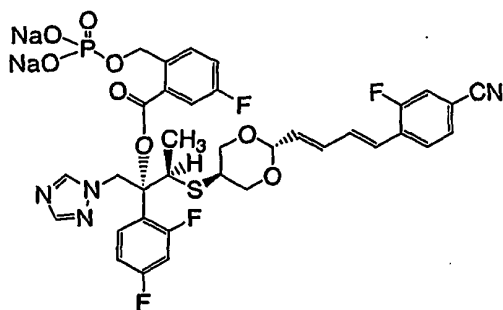
- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5.03 (1H, d, J=5 Hz), 5.20 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.34 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.50 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.58 (1H, d, J=15 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 5 Hz),
 10 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=15 Hz), 6.98-7.05 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.77-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.96 (1H, s), 8.31 (1H, s)

I R スペクトル ν max KBr cm⁻¹ : 2231, 1724, 1613, 1503, 1256, 1140, 1117, 1051, 977

- 15 マススペクトル m/z (FAB) : 819 (M⁺+1)
 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ +28.3° (c=0.86, MeOH)。

(実施例 8)

- 20 ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 4 - フルオロベンジル = ホスファート (例示番号 5-20 の二ナトリウム塩)



(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ
メチル]-5-フルオロベンゾアート

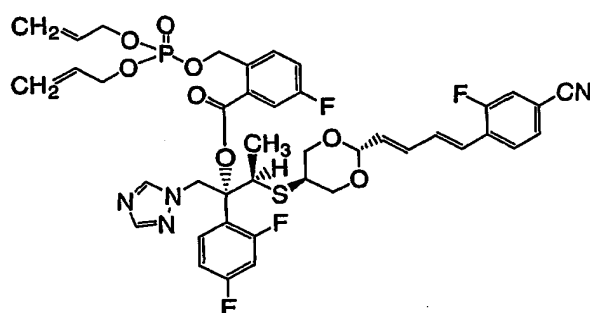
6-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 44 巻, 4591
5 頁 (1988 年) に記載; 1.52 g, 10 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、
水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=
クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリル
オキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219
頁 (1989 年) に記載; 3.0 g, 12.2 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシ
10 ド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 2.7 g, 24 mmol) と反応
させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル
90 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4
~ 1:2) 混合溶媒で溶出し、油状の混合物を得た。これを更にシリカゲル 50
g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4 ~
15 1:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.22 g (収率 27%) を無色の油状物質
として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.53-4.58 (4H, m),
5.25 (2H, dq, $J=10$, 1 Hz), 5.28 (2H, s), 5.35 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5.49
(2H, d, $J=7$ Hz), 5.93 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.92 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.25
20 (1H, td, $J=8$, 3 Hz), 7.38 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8$, 5 Hz), 7.69
(1H, dd, $J=9$, 3 Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1719, 1516, 1272, 1031, 989

マススペクトル m/z (FAB): 451 ($M^+ + 1$).

(2) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シ
アノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ
ン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1,
5 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ)
ホスホリル] オキシメチル] - 5 - フルオロベンゾアート



(1) で得た 4 - メトキシベンジル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル]
オキシメチル] - 5 - フルオロベンゾアート (1.19 g, 2.64 mmol) を、実施例 4
- (6) と同様な方法で、アニソール (1.5 g, 13.9 mmol) 及びトリフルオロ酢
10 酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ)
ホスホリル] オキシメチル] - 5 - フルオロ安息香酸を得た。これと塩化オキサリ
ル (1.68 g, 13.2 mmol) 及び N, N - ジメチルホルムアミド (15 μ l) を実施
例 4 - (6) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (ア
リルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - フルオロベンゾイル = クロリドを
15 得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2
R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3
- (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 -
ジオキサ - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリ
20 ル (955.7 mg, 1.76 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 84.5
mg, 1.94 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル]
オキシメチル] - 5 - フルオロベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (10

ml) 中、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 839.7 mg (収率 56%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.03 (1H, tt, $J=11, 4$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.20 (2H, m), 4.54-4.58 (4H, m), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.24 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.35 (2H, dd, $J=18, 1$ Hz), 5.40-5.49 (4H, m), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=18, 10, 5$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.29-7.38 (3H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.53-7.60 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=9, 6$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2233, 1728, 1615, 1504, 1276, 1139, 1025
 マススペクトル m/z (FAB) : 855 ($M^+ + 1$)。

(3) ジソジウム = 2 - [[(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 4-フルオロベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

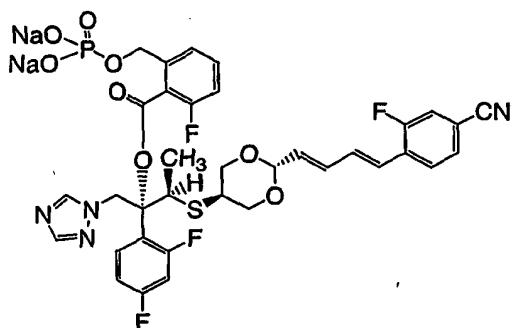
(2) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5-フルオロベンゾアート (805.1 mg, 0.94 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (19.8 mg, 0.028 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (903.1 mg, 3.10 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の

粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製；40 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 103.1 mg (収率 13%) を無色の固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.04 (1H, q, J=7 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.02 (1H, d, J=5 Hz), 5.18 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.30 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.51 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.59 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 5 Hz),
 10 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 7.03-7.13 (3H, m), 7.33 (1H, td, J=9, 3 Hz), 7.43 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7.49-7.58 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.99 (1H, s), 8.10 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 8.36 (1H, s)
 IR スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1727, 1614, 1503, 1275, 1199, 1140, 1052, 975
 15 マススペクトル m/z (FAB) : 819 (M⁺+1)
 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +22.8^\circ$ (c=0.94, MeOH)。

(実施例 9)

- 20 ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 3 - フルオロベンジル = ホスファート (例示番号 5-19 の二ナトリウム塩)



(1) 4-メトキシベンジル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-6-フルオロベンゾアート

7-フルオロ-1(3H)-イソベンゾフラノン (Tetrahedron, 54 巻, 7485
 5 頁 (1998 年) に記載 ; 1.67 g, 11 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、
 水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10.9 ml, 11 mmol)、4-メトキシベンジル
 =クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリ
 ルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219
 頁 (1989 年) に記載 ; 3.1 g, 12.6 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシ
 10 ド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液 ; メルク製 ; 2.7 g, 24 mmol) と反応
 させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。得られた残留物を、シ
 リカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ
 ン (2 : 3) 混合溶媒で溶出し、固体と油状物質の混合物を得た。これを酢酸エ
 チル-ヘキサン混合溶媒で洗浄し、洗液を減圧下濃縮して残留物を得た。この残
 15 留物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチ
 ル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 4 ~ 1 : 2) で溶出して、標記化合物 1.08 g (収
 率 24%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.81 (3H, s), 4.49-4.54 (4H, m),
 5.22-5.35 (6H, m), 5.33 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.90 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$
 20 Hz), 6.91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.10 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.39
 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.43 (1H, td, $J=8.6$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1727, 1614, 1516, 1465, 1268, 1114, 1034

ml) 中、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 698.7 mg (収率 51%) を、薄黄色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.43 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.44 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.98 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.08 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.53-4.59 (4H, m), 4.96 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.24 (2H, dt, $J=10$, 1 Hz), 5.31-5.40 (4H, m), 5.44 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5.83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.93 (2H, ddt, $J=16$, 10, 6 Hz), 6.55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.88-6.98 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.11 (1H, td, $J=8$, 1 Hz), 7.34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.48-7.59 (4H, m), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1727, 1614, 1504, 1277, 1140, 1034
 マススペクトル m/z (FAB) : 855 ($M^+ + 1$).

(3) ジソジウム = 2 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 3 - フルオロベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 6 - フルオロベンゾアート (650 mg, 0.76 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (16.0 mg, 0.023 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (786.7 mg, 2.70 mmol) を、実施例 1 - (1

3)と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを、Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 40 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4:6 ~ 3:7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的

5 化合物 440.5 mg (収率 71%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.39 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.25 (1H, t, J=11 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.94 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.10 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.95 (1H, d, J=4 Hz), 5.03 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 5.27 (1H, dd, J=15, 5 Hz),
10 5.52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.62 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 6.99-7.15 (4H, m), 7.50-7.58 (3H, m), 7.62 (1H, td, J=8, 6 Hz), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.33 (1H, s)

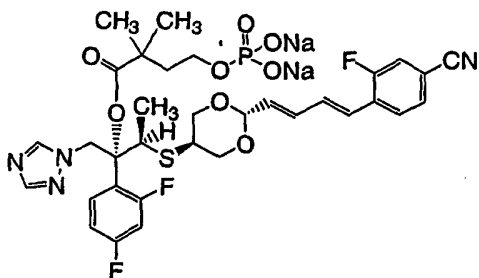
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1724, 1614, 1504, 1278, 1257, 1140,
15 1113, 1055, 975

マススペクトル m/z (FAB) : 819 (M⁺+1)

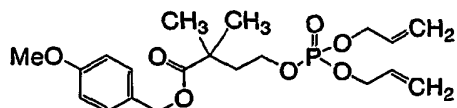
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ +56.4° (c=1.02, MeOH)。

(実施例 10)

20 ジソジウム = 4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソ - 3, 3 - ジメチルブチル = ホスファート (例示番号 4-18 の二ナトリウム塩)
25



(1) 4-メトキシベンジル=4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]-2,2-ジメチルブチラート



- 2,2-ジメチル-5-ペンタノリド (Tetrahedron, 22 巻, 285 頁 (1966 年) 5 に記載; 1.14 g, 10 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、水酸化ナトリウム水溶液 (1.008 N; 10 ml, 10 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (1.57 g, 10 mmol)、テトラゾール (1.40 g, 20 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 3.1 g, 12.6 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 3.6 g, 32 mmol) と反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。得られた残留物を、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2) 混合溶媒で溶出し、油状物質の混合物を得た。これを、シリカゲル 75 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3~3:1) 混合溶媒で溶出し、無色の油状物質である標記化合物 1.86 g と、不純な画分を得た。15 後者を更にシリカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2~1:0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 0.52 g (合計で 2.38 g, 収率 58%) を得た。

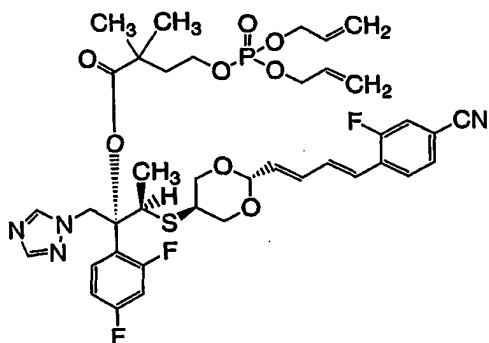
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.22 (6H, s), 1.97 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.08 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.50-4.53 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.24 (2H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5.35 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=17, 11,$ 20

5 Hz), 6.88 (2H, d, J=9 Hz), 7.27 (2H, d, J=9 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 1723, 1516, 1255, 1148, 1029, 990

マスペクトル m/z (FAB): 413 (M⁺+1).

- (2) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シ
5 アノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン
- 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1,
2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 4 - [[ビス(アリルオ
キシ) ホスホリル] オキシ] - 2, 2-ジメチルブチラート



- (1) で得た 4-メトキシベンジル = 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリ
10 ル] オキシ] - 2, 2-ジメチルブチラート (1.24 g, 3.0 mmol) を、実施例 4
- (6) と同様な方法で、アニソール (1.8 g, 16.6 mmol) 及びトリフルオロ酢
酸 (5 ml) と反応させ処理することにより、粗製の 4 - [[ビス(アリルオキシ)
ホスホリル] オキシ] - 2, 2-ジメチル酪酸を得た。これと塩化オキサリル (1.98
g, 15.6 mmol) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (15 μ l) を実施例 4 - (6)
15 と同様な方法で反応させ処理することにより、粗製の 4 - [ビス(アリルオキシ)
ホスホリル] オキシ - 2, 2-ジメチルブチリル = クロリドを得た。

- 参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2
R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシー-1-メチル-3
- (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-
20 ジオキササン-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリ
ル (1.09 g, 2.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 104.7
mg, 2.4 mmol)、及び、4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 2,

2-ジメチルブチリル=クロリドを、テトラヒドロフラン (10 ml) 中、実施例 1-(12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1~3:1) 混合溶媒で溶出
5 して、標記化合物 238.8 mg (収率 15%) を、薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.38 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.01 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.03 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.54 (2H, t, $J=11$ Hz), 4.04 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.12-4.24 (4H, m), 4.51-4.56 (4H, m), 5.02 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.30-5.40 (4H, m), 5.86 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.31-7.38 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.87 (1H, s), 7.90 (1H, s)
IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1734, 1504, 1275, 1139, 1027, 991
10 マススペクトル m/z (FAB) : 817 ($M^+ + 1$).

(3) ジソジウム = 4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロボキシ]
20 - 4-オキソ - 3, 3-ジメチルブチル=ホスファート (標記目的化合物)

(2) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 2, 2-ジメチルブチラート (230.7 mg, 0.28 mmol) を、実施例 1-(13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (6.0 mg, 0.0085 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (280.9 mg, 0.97 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油

状物として得た。これを、Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 50 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 84.0 mg (収率 38%) を無色の固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.17 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.37 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.97 (2H, t, J=7 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 3.56 (1H, t, J=11 Hz), 3.92-3.98 (2H, m), 4.08 (1H, q, J=7 Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 5.06 (1H, d, J=4 Hz), 5.44 (2H, s), 5.88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d, J=16 Hz), 7.01-7.08
10 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.49-7.55 (3H, m), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.25 (1H, s)

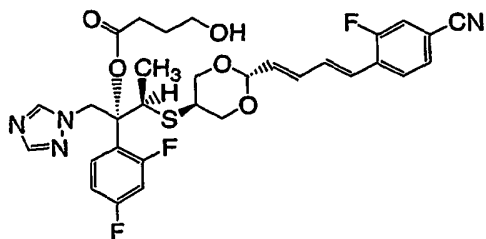
マスマスペクトル m/z (FAB) : 781 (M⁺+1)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1731, 1615, 1503, 1276, 1140, 1049, 974.

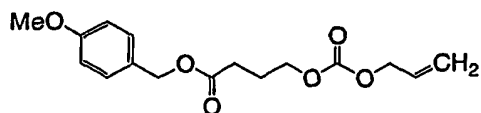
15

(実施例 11)

- (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=4-ヒドロキシブチラート (例
20 示番号 4-1)



(1) 4-メトキシベンジル=4-(アリルオキシカルボニルオキシ)ブチラート



- 市販のナトリウム＝４－ヒドロキシブチラート（10.3 g, 81.7 mmol）のN，
N－ジメチルホルムアミド（80 ml）けん濁液に４－メトキシベンジル＝クロリ
ド（12.8 g, 81.7 mmol）を加え、混合物を１時間１００℃で加熱した。混合物
を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で３回、食塩水で１回洗浄した。無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジ
クロロメタン（150 ml）に溶解し、４－（N,N-ジメチルアミノ）ピリジン（11.0 g,
90 mmol）とクロロギ酸アリル（9.85 g, 81.7 mmol）を０℃で加え、室温で１６
時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲ
ル 600 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン
（４：１～２：１）混合溶媒で溶出し、標記化合物 15.61 g（収率 62％）を無色
油状物として得た。

- NMR スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm： 1.95-2.05（2H, m），2.45（2H, t, $J=7$
Hz），3.81（3H, s），4.18（2H, t, $J=6$ Hz），4.61（2H, dt, $J=6, 2$ Hz），5.06（2H,
s），5.27（1H, dt, $J=10, 2$ Hz），5.36（1H, dt, $J=18, 2$ Hz），5.93（1H, ddt,
 $J=18, 10, 6$ Hz），6.89（2H, d, $J=9$ Hz），7.22（2H, d, $J=9$ Hz）

IR スペクトル ν_{max} neat cm^{-1} ： 1745, 1614, 1516, 1463, 1255

マスペクトル m/z （FAB）： 308（ M^+ ）。

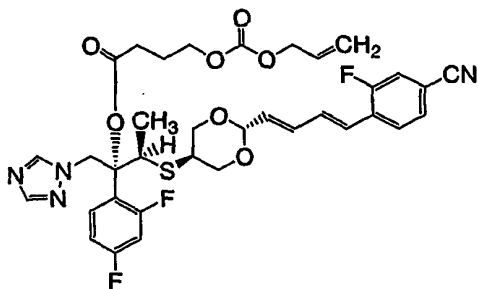
- （２）４－（アリルオキシカルボニルオキシ）ブチリル＝クロリド

- （１）で得た４－メトキシベンジル＝４－（アリルオキシカルボニルオキシ）
ブチラート（5.61 g, 18.2 mmol）とアニソール（6 ml）の混合物にトリフルオ
ロ酢酸（30 ml）を室温で加えた。混合物を室温で 10 分攪拌した後、トルエンで
希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物を再びトルエンに溶解し、減圧下溶媒を
留去した。得られた油状物を炭酸水素ナトリウム水溶液にけん濁させ、ヘキサン
で洗浄した。得られたけん濁水に 1N 塩酸をゆっくり加えることで、pH をおよ

そ2に調整し、遊離したカルボン酸を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、無水マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた無色油状物(3.50 g)をジクロロメタン(17 ml)に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド(0.05 ml)と塩化オキサリル(3 g)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製することにより、標記化合物 2.90 g (収率 77%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.08 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.20 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.64 (2H, dt, $J=6, 2$ Hz), 5.29 (1H, dt, $J=10, 2$ Hz), 5.37 (1H, dt, $J=18, 2$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz)。

(3) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチラート



参考例1で述べる4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス-5 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサネ-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (570 mg, 1.05 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (ca. 30 mg, 1.3 mmol) を室温に加えた。混合物を1時間攪拌した後、(2) で得た4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) ブチリル=クロリ

ド (250 mg, 1.21 mmol) を加え、さらに 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取 HPLC [LC-9
 5 08 ; 日本分析工業製 ; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 562 mg (収率 75%) を無色の非晶質の固体として得た。
 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.04 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=11$
 10 Hz), 3.90 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.65 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.95 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s)

15 IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2233, 1743, 1616, 1504

マスマスペクトル m/z (FAB) : 713 ($M^+ + 1$)。

(4) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シア
 ノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ
 - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1,
 20 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=4-ヒドロキシブチラ
 ト (標記目的化合物)

(3) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 -
 (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジ
 オキサ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1
 25 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=4- (アリルオ
 キシカルボニルオキシ) ブチラート (352 mg, 4.94×10^{-4} mol) とビス (トリ
 フェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (2 mg) をジクロロメタン (3 ml) に
 溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ ($215 \text{ mg}, 7.39 \times 10^{-4} \text{ mol}$) を 5 分

かけてゆっくり室温で加えた。さらに室温で 15 分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を 2 度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (3 : 1
5 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 289 mg (収率 93%) を無色で非晶質の固体として得た。

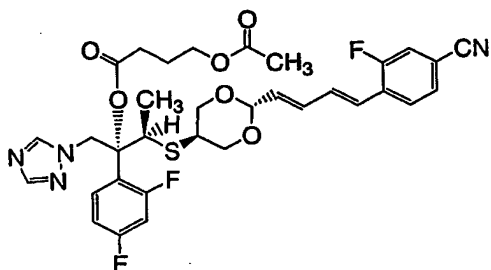
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.75-1.90 (2H, m), 1.90 (1H, t, $J=6$ Hz), 2.50 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.10 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.68 (2H, m), 3.96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.85
10 (1H, dd, $J=16, 4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.25-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3403, 2231, 1741, 1616, 1504

15 マススペクトル m/z (FAB) : 629 ($M^+ + 1$)。

(実施例 12)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
- 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
20 -イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル = 4-アセトキシブチラート (例
示番号 4-2)



(1) 4-クロロ-4-オキシブチル = アセタート

4-アセトキシブタン酸 (Tetrahedron, 45 巻, 7783 頁 (1989 年); 2.00 g, 13.7 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (2.5 g) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製
5 することにより、標記化合物 1.57 g (収率 70%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.05 (2H, m), 2.07 (3H, s), 3.00 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.12 (2H, t, $J=6$ Hz)。

(2) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シア
アノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ
10 - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=4-アセトキシブチラ
ト (標記目的化合物)

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2
R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3
15 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-
ジオキサ-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリ
ル (1.10 g, 2.03 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、
水素化ナトリウム (約 50 mg, 2.1 mmol) を室温に加えた。混合物を 15 分間攪
拌した後、(1) で得た 4-クロロ-4-オキソブチル=アセタート (330 mg, 2.0
20 mmol) を加え、さらに 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和
塩化アンモニウム水溶液を注ぎ込んだ。有機層を分離し、炭酸水素ナトリウム水
溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留
去した。得られた残留物をリサイクル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業
製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. \times 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d.
25 \times 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化
合物 662 mg (収率 49%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.85-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.35-2.55 (2H, m), 3.06 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.52

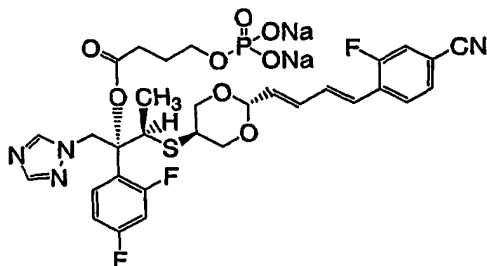
(1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.93 (1H, d, J=7 Hz), 4.12 (2H, t, J=7 Hz) 4.15-4.25 (2H, m), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.36 (2H, s), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.93 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2231, 1739, 1616, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 671 ($M^+ + 1$).

(実施例 13)

- 10 ジソジウム=4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロボキシ]-4-オキソブチル=ホスファート (例示番号 4-16 の二ナトリウム塩)



- 15 (1) 4-メトキシベンジル=4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチラート

市販のナトリウム=4-ヒドロキシブチラート (630 mg, 5.00 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (3.5 ml) けん濁液に 4-メトキシベンジル=クロリド (783 mg, 5.00 mmol) を加え、混合物を 3 時間 100℃ で加熱した。混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水で 2 回、食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (5 ml) に溶解し、テトラゾール (700 mg, 10 mmol) とビス(アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219

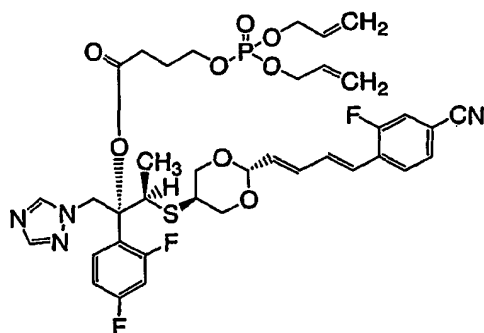
頁 (1989 年); 1.5 g, 6.1 mmol) を 0℃ で加え、混合物を同温で 5 分間撹拌した。混合物を室温に昇温し 30 分間撹拌した後、メタノール (0.1 ml) を加えた。さらに混合物を 5 分間撹拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を 10 分間撹拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 3 ~ 1 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.55 g (収率 81%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.01 (2H, quint, $J=7$ Hz), 2.47 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=7$ Hz), 4.50-4.55 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.25 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.36 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.93 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.84 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} neat cm^{-1} : 1731, 1613, 1516, 1464, 1254

マススペクトル m/z (FAB) : 385 ($M^+ + 1$)。

(2) ジアリル = 4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソブチル = ホスファート



(1) で得た 4-メトキシベンジル=4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチラート (700 mg, 1.82 mmol) とアニソール (0.7 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (3 ml) を室温で加えた。混合物を室温で 15 分攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物を再びトルエンに溶解し、
5 減圧下溶媒を留去することにより、粗製の 4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブタン酸を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.03 (2H, quint, J=7 Hz), 2.51 (2H, t, J=7 Hz), 4.16 (2H, q, J=7 Hz), 4.55-4.60 (4H, m), 5.29 (2H, br d, J=10 Hz), 5.39 (2H, br d, J=17 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 11.29
10 (1H, br s)。

得られた粗製の 4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブタン酸をジクロロメタン (3.5 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (350 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]ブチリル=クロリドを得た。
15

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサシ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (936 mg, 1.73 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 80 mg, 1.83 mmol) を室温で加えた。混合物を 3 時間攪拌した。得られたけん濁混合物を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、
20

上で得た粗製の 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] ブチリル = クロリドを加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗淨した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状
 5 の残留物を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1 : 0 ~ 10 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 862 mg (収率 63%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.90-2.10 (2H, m), 2.46 (1H, dt, $J=17, 7$ Hz), 2.57 (1H, dt, $J=17, 7$ Hz), 3.04 (1H, 10 tt, $J=11, 5$ Hz), 3.52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.90 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.12 (2H, q, $J=7$ Hz) 4.15-4.25 (2H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.27 (2H, d, $J=11$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.38 (2H, d, $J=17$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.90-6.00 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s),
 15 7.92 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2233, 1741, 1615, 1600, 1504

マスマスペクトル m/z (FAB): 789 ($M^+ + 1$)。

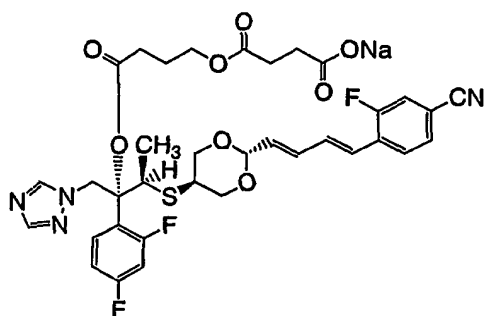
(3) ジソジウム = 4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 4 - オキソブチル = ホスファート (標記目的化合物)
 20

(2) で得たジアリル = 4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 4 - オキソブチル = ホスファート (350 mg, 4.53×10^{-4} mol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 mg)、及びトリフェニルホスフ
 25

- イン (5 mg) をジクロロメタン (3 ml) に溶解した。混合物にピロリジン (644 mg, 9.06×10^{-3} mol) を室温で加え 1 時間攪拌した。混合液をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 15 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1 : 0 ~ 4 : 6) 混合溶媒で溶出した。集めたフラクションを濃縮し、得られた残留物を、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, ナトリウム型, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製; 5ml) に付し、水で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物 233 mg (収率 64%) を非晶質の無色固体として得た。
- 10 NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm : 1.13 (3H, d, J=7 Hz), 1.68 (2H, quint, J=7 Hz), 2.35-2.50 (2H, m), 2.87 (1H, m), 3.43 (1H, t, J=12 Hz), 3.46 (1H, t, J=12 Hz), 3.55-3.65 (3H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=4 Hz), 5.13 (1H, d, J=15 Hz), 5.26 (1H, d, J=15 Hz), 5.65 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.42 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.64 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.90 (3H, m), 7.25-7.35 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7 Hz), 7.82 (1H, s), 8.13 (1H, s)
- 15 IR スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 3432, 2231, 1740, 1615, 1599, 1503, 1418, 1387, 1276, 1257, 1142
- マスペクトル m/z (FAB) : 753 (M⁺+1)
- 元素分析 : C₃₁H₃₀F₃N₄O₈PSNa₂·3H₂O とし計算値 : C, 46.16; H, 4.50; N, 6.95; Na, 5.70。分析値 : C, 46.41; H, 4.83; N, 7.04; Na, 5.37。
- 20

(実施例 14)

- ソジウム = 4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (例示番号 4-6 のナトリウム塩)
- 25



(1) アリル=4-クロロ-4-オキソブチレート

市販の無水コハク酸 (2.00 g, 20.0 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液にアリルアルコール (1.75 g, 30.1 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.88 g, 30.1 mmol) と 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg) を室温で加えた。

- 5 混合物を 1 時間攪拌後、1N 塩酸を加えた後酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製のコハク酸水素アリルを得た。

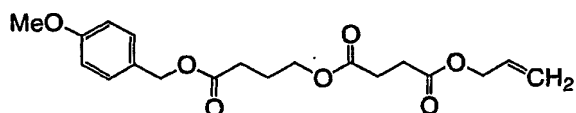
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.65-2.75 (4H, m), 4.61 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.24 (1H, dd, $J=10, 2$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.91 (1H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 11.05 (1H, br s).

- 15 得られた粗製のコハク酸水素アリルをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (3.8 g) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を減圧下簡易蒸留で精製することにより、標記化合物 2.89 g (収率 82%) を淡黄色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.72 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.23 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.62 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.26 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.33 (1H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.90 (1H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz)。

- 20 (2) アリル=4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-オキソブチル=スクシナート

- 166 -



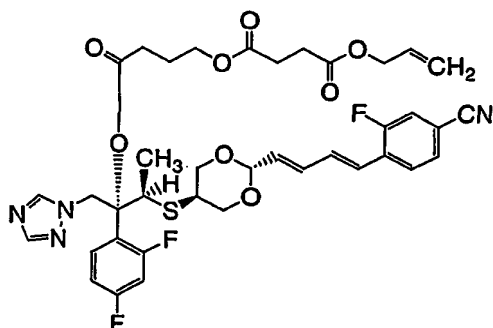
市販のナトリウム＝４－ヒドロキシブチラート（756 mg, 6.00 mmol）のN, N－ジメチルホルムアミド（10 ml）けん濁液に４－メトキシベンジル＝クロリド（987 mg, 6.30 mmol）を加え、混合物を3時間100℃で加熱した。混合物を冷却後、（1）で得たアリル＝４－クロロ－４－オキソブチラート（1.06 g, 6.02 mmol）、トリエチルアミン（920 μ l, 6.60 mmol）、及び４－（N, N－ジメチルアミノ）ピリジン（10 mg）を0℃で加えた。混合物を室温で18時間攪拌し、得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン－酢酸エチル（3 : 1～2 : 1）混合溶媒で溶出し、標記化合物1.52 g（収率70%）を無色油状物として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm : 1.47 (2H, quint, $J=7$ Hz), 2.42 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.55–2.70 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.13 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.59 (2H, dt, $J=6, 2$ Hz), 5.06 (2H, s), 5.23 (1H, br d, $J=11$ Hz), 5.30 (1H, br d, $J=18, 2$ Hz), 5.89 (1H, ddt, $J=18, 11, 6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} neat cm^{-1} : 1735, 1614, 1516, 1249 1163

マスペクトル m/z (EI) : 364 (M^+).

（3）アリル＝４－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロポキシ]－４－オキソブチル＝スクシナート



実施例 13-(2) で述べた方法と同様な方法で、(2) で得たアリル=4-
 [(4-メトキシベンジル)オキシ]-4-オキソブチル=スクシナート (546 mg,
 1.50 mmol) を、アニソール (0.50 ml) とトリフルオロ酢酸 (5 ml) で処理して
 粗製の 4-[4-(アリルオキシ)-4-オキソブチリルオキシ]酪酸に導き、
 5 さらに塩化オキサリル (290 mg) で処理して粗製のアリル=4-クロロ-4-オ
 キソブチル=スクシナートに導いた。

この粗製のアリル=4-クロロ-4-オキソブチル=スクシナートを、参考例
 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[(1R, 2R)-2-
 (2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H
 10 -1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサ
 ン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (814 mg,
 1.50 mmol) と水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 70 mg, 1.6 mmol)
 を用いて実施例 13-(2) と同様に処理した。得られた粗標記化合物をリサイ
 クル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm
 15 i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用;
 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 459 mg (収率 40%) を無色の粘稠
 性物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.85-2.05
 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.05 (1H, tt, J=12, 5 Hz),
 20 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.15-4.25 (4H, m), 4.60 (2H,
 br d, J=6 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.23 (1H, br d, J=11 Hz), 5.31 (1H,
 br d, J=17 Hz), 5.35 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.90 (1H, ddt, J=17,

11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s)
 I R スペクトル ν_{\max} CH₃Cl cm⁻¹: 2233, 1737, 1616, 1598, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 769 (M⁺+1)。

- 5 (4) ソジウム = 4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (標記目的化合物)
- 10 (3) で得たアリル = 4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 4 - オキソブチル = スクシナート (180 mg, 2.35 x 10⁻⁴ mmol) とビス (トリ
- 15 フェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (3 mg)、及び水素化トリブチルスズ (100 mg, 3.44 x 10⁻⁴ mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得
- 20 られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 64 mg (収率 36%) を無色の固体として得た。

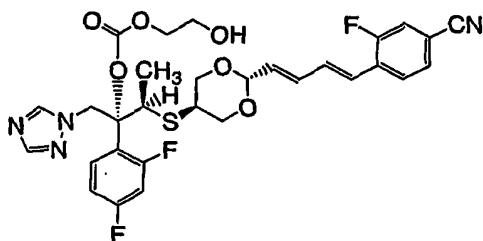
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.31 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.90-2.00 (2H, m), 2.40-2.65 (6H, m), 3.03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.52 (2H, t, J=11 Hz), 3.85 (1H, q, J=7 Hz), 4.05-4.25 (4H, m), 5.04 (1H, d, J=5 Hz),
 25 5.44 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.80 (1H, d, J=15 Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7.45-7.55 (3H, m), 7.80 (1H, t, J=8 Hz), 8.00 (1H, s), 8.32 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} CH₃Cl cm⁻¹: 3438, 2231, 1737, 1614, 1595, 1504, 1419

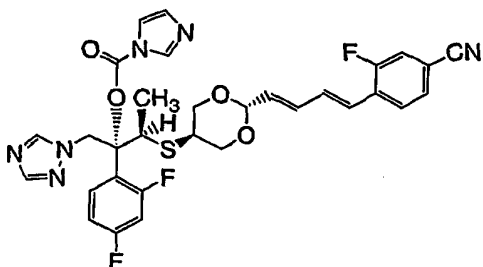
マスペクトル m/z (FAB): 751 (M^+1)。

(実施例 15)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
5 - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-
-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = (2-ヒドロキシエチル) =
カルボナート (例示番号 4-31)



(1) (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シ
10 アノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-
-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = イミダゾール-1-カル
ボキシラート



参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [[(1R, 2
15 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3-
- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-
ジオキササン-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリ
ル (4.90 g, 9.03 mmol) と 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (1.53 g, 9.44
mmol) をジクロロメタン (20 ml) に溶解した。得られた混合物に水素化ナトリ

ウム (55% 鉱油ディスパーション; 10 mg, 2.3×10^{-4} mol) を加え、攪拌しながら還流下 3 時間加熱した。冷却後、リン酸バッファー (pH 7.4) を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 120 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 4.00 g (収率 70%) を無色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.01 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=12$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 5.00 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.48 (2H, s), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.90-7.00 (3H, m), 7.13 (1H, br s), 7.30-7.45 (4H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.11 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2230, 1763, 1615, 1504, 1418, 1390
15 マススペクトル m/z (FAB) : 637 ($M^+ + 1$)。

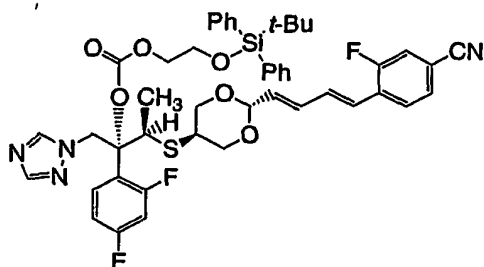
(2) 2-[(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] エタノール

市販の酢酸 2-ヒドロキシエチル (3.12 g, 30.0 mmol)、トリエチルアミン (4.6 ml, 33 mmol)、及び 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (100 mg) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、室温で tert-ブチルクロロジフェニルシラン (8.65 g, 31.5 mmol) を加え、混合物を 20 時間攪拌した。得られた溶液をヘキサン-酢酸エチル (1 : 1) 混合溶媒で希釈し、水と食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール (100 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% 含有メタノール溶液、3 ml) を室温で加え、混合物を 2 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルとリン酸バッファー (pH 7) に分配し、有機層を食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物の粗製品 5.18 g (粗収率 57%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.07 (9H, s), 2.11 (1H, t, $J=6$ Hz),

3.65-3.70 (2H, m), 3.77 (2H, t, J=5 Hz), 7.35-7.50 (6H, m), 7.65-7.70 (4H, m)。

(3) 2-[(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ]エチル=(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フル
5 オロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサン-5-イル]チ
オ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリア
ゾール-1-イル)メチル]プロピル=カルボナート



(1) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フル
10 オロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジ
オキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1
H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=イミダゾール-
1-カルボキシラート (637 mg, 1.00 mmol) と (2) で得た粗製の 2-[(tert-
ブチルジフェニルシリル)オキシ]エタノール (315 mg, ca.1.05 mmol)
をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、カリウム=tert-ブトキシド (5 mg)、
15 を加えた。混合物を攪拌しながら 15 分間加熱還流した。冷却後、得られた混合
物にリン酸バッファー (pH 7) を注ぎ、反応生成物を酢酸エチルで抽出した。有
機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物
をリサイクル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H
(20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につない
20 で使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 631.4 mg (収率 73%) を
無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.07 (9H, s), 1.35 (3H, dd, J=7, 2
Hz), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48 (1H, t, J=11 Hz), 3.50 (1H, t, J=11

Hz), 3.80-3.95 (3H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.30-4.35 (2H, m), 4.94 (1H, d, J=5 Hz), 5.36 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.41 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.71 (1H, d, J=16 Hz), 6.75-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (9H, m), 7.56 (1H, t, J=8 Hz), 7.65-7.75 (4H, m), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

IR スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1750, 1615, 1503

マスペクトル m/z (FAB): 869 ($M^+ + 1$).

(4) (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = (2-ヒドロキシエチル) = カルボナート (標記目的化合物)

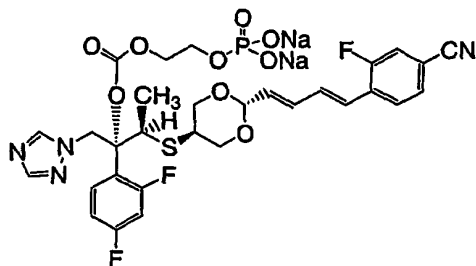
(3) で得た 2 - [(tert-ブチルジフェニルシリル) オキシ] エチル = (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = カルボナート (470 mg, 5.41×10^{-4} mol) のテトラヒドロフラン (1.5 ml) 溶液に、室温で酢酸 (33 mg, 5.5×10^{-4} mol) とテトラブチルアンモニウムフルオリド (1M テトラヒドロフラン溶液; 0.55 ml, 5.5×10^{-4} mol) を順に加えた。混合物を同温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルとリン酸バッファー (pH 7) を注ぎ込み、有機層を分離した。有機層を食塩水で洗浄後、無類硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をリサイクル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. \times 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. \times 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 186 mg (収率 55%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.34 (3H, dd, J=7, 3 Hz), 1.90 (1H, br s), 2.95-3.10 (1H, m), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz),

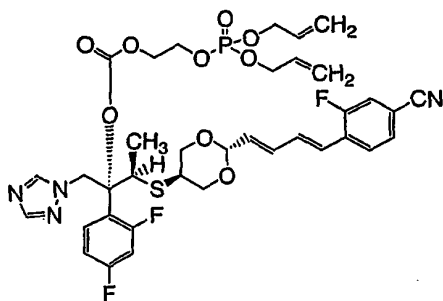
3.80-3.90 (3H, m), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.25-4.40 (3H, m), 4.94
 (1H, d, J=5 Hz), 5.39 (2H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15,
 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz),
 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.45 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz),
 5 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, s)。

(実施例 16)

ジソジウム=2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)
 -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,
 10 3-ジオキサシ-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1
 -[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロボキシ]カル
 ボニルオキシ]エトキシ=ホスファート(例示番号 4-45 の二ナトリウム塩)



(1) 2-[[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]エチル=(1R, 2
 R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオ
 15 ロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサシ-5-イル]チオ]
 -1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾ
 ール-1-イル)メチル]プロピル=カルボナート



- (実施例 15) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = (2 -
- 5 ヒドロキシエチル) = カルボナート (180 mg, 2.85×10^{-4} mol) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、テトラゾール (40 mg, 5.7×10^{-4} mol) とビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年); 105 mg, 4.28×10^{-4} mmol) を室温で加え、混合物を 30 分間撹拌した。混合物にアリルアルコール (0.1 ml) を同温で加え、さらに 20 分間撹拌
- 10 した。混合液を 0℃ に冷却後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を 10 分間撹拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無
- 15 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、リサイクル分取 HPLC [LC - 908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. \times 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. \times 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 124 mg (収率 55%) を無色の粘貼性物質として得た。
- 20 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.01 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3.48 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.84 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4.25-4.35 (4H, m), 4.40-4.50 (1H, m), 4.55-4.60 (4H, m), 4.97 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (2H, dt, $J=12, 1$ Hz), 5.35-5.40 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H,
- 25 dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.46 (1H, td, $J=9, 6$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 7.98 (1H, s)
- I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2233, 1753, 1616, 1504, 1276, 1140

マスペクトル m/z (FAB): 791 ($M^+ + 1$)。

(2) ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニルオキシ] エトキシ = ホスファート (標記目的化合物)

(1) で得た 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] エチル = (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = カルボナート (120 mg, 1.52×10^{-4} mol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (2 mg)、及びテトラキストリフェニルホスフィン (2 mg) をジクロロメタン (1.2 ml) に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (215 mg, 3.04 mmol) を加え、溶液を 1 時間攪拌した。

以下実施例 13 - (3) と同様に処理し、標記目的化合物 87.5 mg (収率 76%) を非晶質の淡黄色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D_2O) δ ppm : 1.18 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.81 (1H, m), 3.43 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3.46 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3.59 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, m), 4.97 (1H, br d, $J=4$ Hz), 5.21 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.34 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5.65 (1H, br dd, $J=15, 5$ Hz), 6.41 (1H, m), 6.63 (1H, br d, $J=16$ Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.25-7.60 (4H, m), 7.88 (1H, s), 8.26 (1H, s)

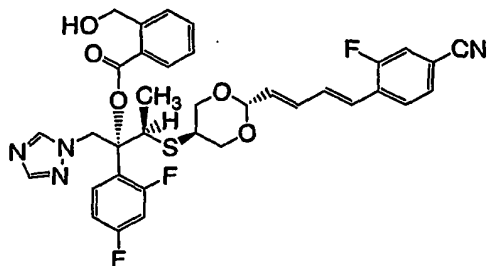
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3418, 2231, 1749, 1615, 1600, 1504, 1418, 1385, 1276, 1257, 1141。

マスペクトル m/z (FAB): 755 ($M^+ + 1$)。

(実施例 17)

(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ

－2－フルオロフェニル）－1，3－ブタジエニル]－1，3－ジオキサン－5－イル]チオ]－1－（2，4－ジフルオロフェニル）－1－[(1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロピル＝2－（ヒドロキシメチル）ベンゾアート（例示番号 5-1）



- 5 (1) 4－メトキシベンジル＝2－[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート

市販の 1（3H）－イソベンゾフラノン（740 mg, 5.52 mmol）と水酸化カリウム（310 mg, 5.52 mmol）をメタノール－水（2：1）混合溶媒（10 ml）にけん濁させ、70℃に加熱しながら 3 時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去した。

- 10 得られた残留物を 40℃に加熱しながら真空ポンプで乾燥した。得られた固体を N，N－ジメチルホルムアミド（10 ml）にけん濁させ、4－メトキシベンジル＝クロリド（865 mg, 5.52 mmol）を加えた。混合物を 1 時間 100℃で加熱した。得られた混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。
- 15 これをジクロロメタン（10 ml）に溶解し、4－(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン（673 mg, 5.51 mmol）とクロロギ酸アリル（664 mg, 5.51 mmol）を 0℃で加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサネー
- 20 酢酸エチル（5：1）混合溶媒で溶出し、標記化合物 905 mg（収率 46%）を無色油状物として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CDCl₃）δ ppm： 3.82（3H, s），4.66（2H, dt, J=6, 1 Hz），5.28（1H, br d, J=10 Hz），5.29（2H, s），5.38（1H, br d, J=18 Hz），

5.61 (2H, s), 5.95 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.91 (2H, d, J=9 Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, J=9 Hz), 7.50-7.55 (2H, m), 8.02 (1H, d, J=7 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} neat cm^{-1} : 1750, 1716, 1614, 1516, 1248

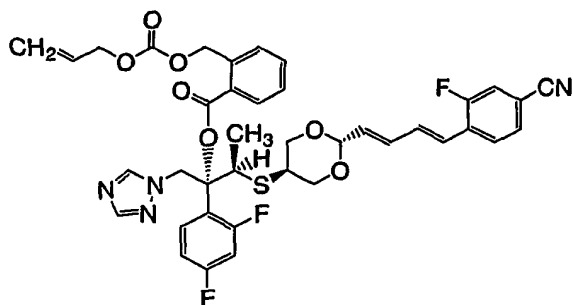
マススペクトル m/z (FAB): 356 (M^+).

5 (2) 2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]安息香酸

(1) で得た 4-メトキシベンジル=2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート (6.80 g, 19.1 mmol) とアニソール (5 g) の混合物をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に室温で溶解させた。混合物を 15 分間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をヘキサンで洗浄することにより、粗標記化合物 3.87 g (収率 86%) で無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.68 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5.29 (1H, br d, J=10 Hz), 5.39 (1H, br d, J=17 Hz), 5.67 (2H, s), 5.94 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.40-7.50 (1H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=8 Hz), 11.5 (1H, br s)。

15 (3) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサネ-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート



20 (2) で得た 2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]安息香酸 (850 mg, 3.60 mmol) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (570 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌

した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] ベンゾイル=クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-1 - メチル-3 - (1 H-1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン-2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (1.63 g, 3.00 mmol) と水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 144 mg, 3.3 mmol) および上で得た粗製の 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] ベンゾイル=クロリドを用いて実施例 13 - (2) と以下同様に行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.68 g (収率 74%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.52 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.28 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.37 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.91 (1H, s), 7.98 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2231, 1748, 1728, 1615, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 761 ($M^+ + 1$)。

(4) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジオキサンの 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル=2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (標記目的化合物)

(3) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 -

(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジ
 オキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1
 H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[(アリルオ
 キシカルボニル)オキシメチル]ベンゾアート (1.52 g, 2.00 mmol)、ビス(トリ
 5 フェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (5 mg)、及び水素化トリブチルスズ
 (620 mg, 2.13 mmol)を用いて実施例11-(4)と以下同様に行ない、得ら
 れた粗生成物を、シリカゲル 50 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、
 酢酸エチル-ヘキサン (1:1~1:0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.096 g
 (収率 81%) を無色の非晶質の固体として得た。

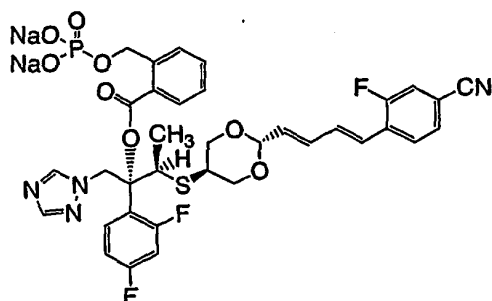
10 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.06 (1H,
 tt, $J=12, 5$ Hz), 3.31 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t,
 $J=11$ Hz), 4.04 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.25 (2H, m), 4.73 (1H, dd, $J=13, 7$
 Hz), 4.80 (1H, dd, $J=13, 7$ Hz), 4.98 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.52 (2H, m), 5.84
 (1H, dd, $J=16, 4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz),
 15 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.50-7.60
 (3H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.89 (1H, s), 7.94 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3402, 2231, 1722, 1616, 1504

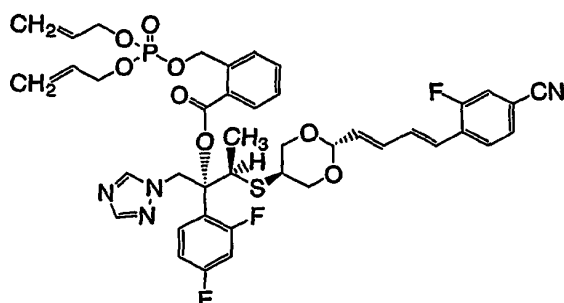
マススペクトル m/z (FAB): 677 ($M^+ + 1$)。

20 (実施例 18)

ジソジウム=2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)
 -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,
 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1
 -[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カル
 25 ボニル]ベンジル=ホスファート (例示番号 5-15 の二ナトリウム塩)



- (1) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シア
ノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-
5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1,
2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2 - [[ビス (アリルオ
5 キシ) ホスホリル] オキシメチル] ベンゾアート



- 実施例 17 - (4) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E,
3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]
- 1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル)
- 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2
10 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (540 mg, 7.89×10^{-4} mol) をジクロロ
メタン-アセトニトリル (1 : 1) 混合溶媒 (3 ml) に溶解した。テトラゾール
(112 mg, 1.6 mmol) とビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィ
ン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年); 250 mg, 1.0×10^{-3} mol)
を 0℃ で加え、混合物を同温で 5 分間攪拌した。混合物を室温に昇温し 30 分間
15 攪拌した後、アリルアルコール (0.1 ml) を加えた。さらに混合物を 5 分間攪拌
した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 1.5 ml, ca. 7.5
mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を 10 分間攪拌した後、酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取 HPLC [LC-908 ; 日本分析工業製 ; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 363 mg (収率 54%) を無色の非晶性の固体として得た。

10 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.50-4.60 (4H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.24 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.34 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.40-5.55 (4H, m), 5.71 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.85-6.00 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, td, $J=7, 1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.91 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1615, 1504

マスマスペクトル m/z (FAB) : 837 ($M^+ + 1$)。

20 (2) ジソジウム = 2 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

25 (1) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (ア

リルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] ベンゾアート (1.55 g, 1.85 mmol) と、
 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20 mg) を、ジクロロメタ
 ン (13 ml) に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (2.63 g, 37.0 mmol) を
 加え 0.5 時間攪拌した。以下実施例 13 - (3) と同様に処理し、標記目的化合
 5 物 1.22 g (収率 76%) を非晶質の無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.27 (3H, d, J=7 Hz), 2.95 (1H, m),
 3.40 (1H, t, J=11 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.79 (1H, q, J=7 Hz), 3.93
 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.90 (1H, dd, J=16, 7 Hz), 4.95 (1H, d, J=5 Hz), 5.03
 (1H, dd, J=16, 7 Hz), 5.35 (1H, d, J=15 Hz), 5.44 (1H, br d, J=15 Hz), 5.67
 10 (1H, m), 6.34 (1H, m), 6.68 (1H, br d, J=15 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.20-7.30
 (1H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=8 Hz), 7.84
 (1H, s), 8.23 (1H, s)

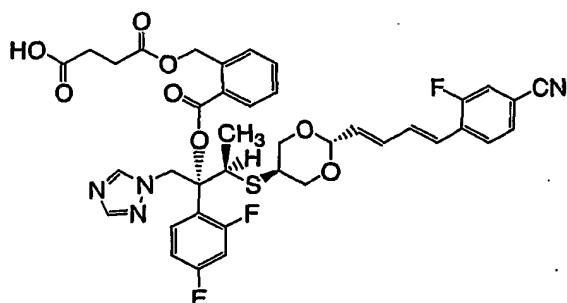
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3414, 2231, 1722, 1615, 1503, 1418, 1387,
 1275, 1257, 1205, 1139

15 マススペクトル m/z (FAB): 801 ($M^+ + 1$)

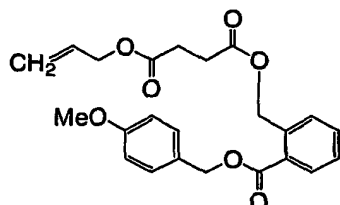
元素分析: $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{PSNa}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ として計算値: C, 48.17; H, 4.39; N, 6.42; Na,
 5.27。分析値: C, 47.94; H, 4.31; N, 6.39; Na, 5.07。

(実施例 19)

20 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 -
 シアノ-2 -フルオロフェニル) - 1, 3 -ブタジエニル] - 1, 3 -ジオキサ
 ン-5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4 -ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H -
 1, 2, 4 -トリアゾール-1 -イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベン
 ジル=ヒドロゲン=スクシナート (例示番号 5-5)



(1) アリル=[2-(4-メトキシベンジルオキシ)カルボニル]ベンジル=スクシナート



- 市販の 1 (3 H) -イソベンゾフラノン (805 mg, 6.00 mmol) と水酸化カリウム (0.34 g, 5.9 mmol) をメタノール-水 (2 : 1) 混合溶媒 (5 ml) にけん濁させ、70℃に加熱しながら 3 時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去した。
- 5 得られた残留物を 40℃に加熱しながら真空ポンプで乾燥した。得られた固体を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) にけん濁させ、4-メトキシベンジル=クロリド (987 mg, 6.30 mmol) を加えた。混合物を 1 時間 100℃で加熱した。得られた混合物を冷却後、酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄した。無
- 10 水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して無色油状の残留物を得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (976 μ l, 7.00 mmol)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (10 mg)、及び実施例 14-(1) で得たアリル=4-クロロ-4-オキソブチラート (1.06 g, 6.00 mmol) を順に 0℃で加え、室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で順
- 15 に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (4 : 1 ~ 3 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.00 g (収率 40%) を淡黄色油状物として得た。

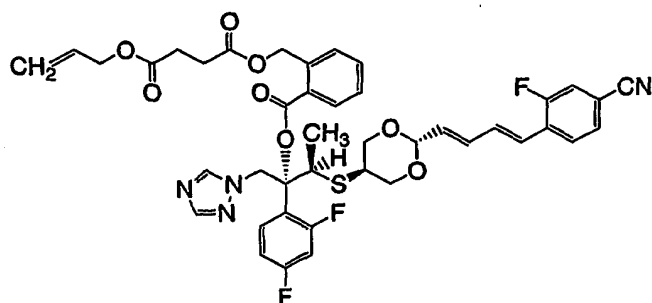
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.68 (4H, m), 3.82 (3H, s), 4.59

(2H, br d, $J=6$ Hz), 5.23 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.28 (2H, s), 5.31 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5.54 (2H, s), 5.90 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.39 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 8.00 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz)

5 IR スペクトル ν_{\max} neat cm^{-1} : 1737, 1614, 1516, 1249

マスペクトル m/z (FAB): 413 ($M^+ + 1$).

(2) アリル = 2 - [[(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1
10 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] ベンジル = スクシナート



(1) で得たアリル = [2 - (4-メトキシベンジルオキシ) カルボニル] ベンジル = スクシナート (620 mg, 1.50 mmol) とアニソール (600 mg) をトリフルオロ酢酸に溶解し、室温で 30 分間攪拌した。混合物をトルエンで希釈し、減圧
15 下溶媒を留去した。得られた残留物をジクロロメタン (3 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (300 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製のアリル = 2 - (クロロカルボニル) ベンジル = スクシナートを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [(1R, 2
20 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ - 1-メチル - 3 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン - 2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリ

ル (814 mg, 1.50 mmol) と水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 74 mg, 1.7 mmol) および上で得た粗製のアリル=2-(クロロカルボニル)ベンジル=スクシナートを用いて実施例 13-(2) と以下同様に行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル 35 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1~4:1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 368 mg (収率 30%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.60-2.80 (4H, m), 3.05 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.59 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J=18, 1$ Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.90 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.34 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.35-7.45 (3H, m), 7.55-7.65 (3H, m), 7.79 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2231, 1734, 1615, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 817 ($M^+ + 1$)。

(3) 2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ヒドロゲン=スクシナート (標記目的化合物)

(2) で得たアリル=2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=スクシナート (150 mg, 1.84×10^{-4} mol) とビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (2 mg) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解した。混合物に水 (0.1 ml) を加えた後、水素化トリブチルスズ (80 mg,

2.7 x 10⁻⁴ mol) を 5 分かけてゆっくり室温で加えた。混合物をさらに室温で 15 分攪拌した後、ヘキサンを加えた。析出した油状不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を 2 度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル 8g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル
 5 で溶出し、さらにリサイクル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. x 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. x 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 123.9 mg (収率 87%) を無色の非晶性の固体として得た。

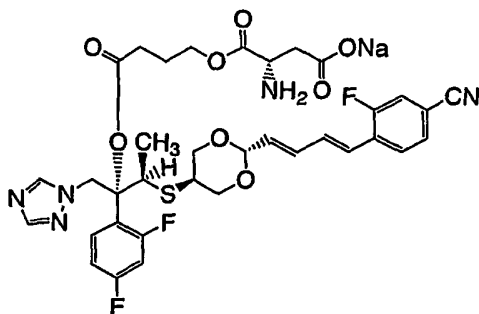
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.65-2.75
 10 (4H, m), 3.06 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.43 (1H, d, J=13 Hz), 5.49 (1H, br dd, J=15, 3 Hz), 5.56 (1H, d, J=15 Hz), 5.59 (1H, d, J=13 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=10, 1 Hz), 7.35-7.45
 15 (3H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 7.89 (1H, t, J=7 Hz), 7.90 (1H, s), 8.09 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm⁻¹: 2232, 1729, 1616, 1504

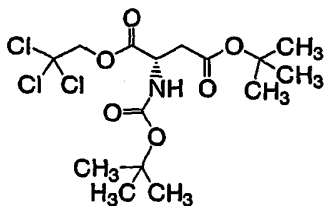
マスマスペクトル m/z (FAB): 777 (M⁺+1)。

20 (実施例 20)

ソジウム = (S) - 3 - アミノ - 4 - [4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソプロトキシ] - 4 - オキソブチラート (例示番号 4-12 のナトリウム塩)



(1) tert-ブチル = (S) - 3 - [(tert-ブチル) オキシカルボニルアミノ] - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) プチラート



- 市販の N - (t - ブトキシカルボニル) - L - アスパラギン酸 = β - t - ブチルエステル = ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (1.00 g, 2.12 mmol) を、イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて Na 型にしたもの; 5 ml) に付し、メタノールで溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、得られた残留物を水 (50 ml) に溶解した。水溶液に 1 N 塩酸水 (22 ml) を加え、pH を 4 付近に調整し、遊離した酸を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた無色油状物を、
- 10 ジクロロメタン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (420 μ l, 3.0 mmol) とクロロギ酸 2, 2, 2 - トリクロロエチル (466 mg, 2.20 mmol) を室温で加え 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、塩化アンモニウム水溶液および食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物
- 15 物を、シリカゲル 15 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 627 mg (収率 73%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.79 (1H,

dd, $J=17$, 4 Hz), 3.01 (1H, dd, $J=17$, 5 Hz), 4.68 (1H, m), 4.86 (2H, s), 5.54 (1H, br d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CH_2Cl cm^{-1} : 3439, 2982, 2934, 1769, 1717, 1498

マススペクトル m/z (FAB): 420 ($M^+ + 1$).

- 5 (2) アリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) ブチラート

(1) で得た tert - ブチル = (S) - 3 - [(tert - ブチル) オキシカルボニルアミノ] - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) ブチラート (605 mg, 1.48 mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.5 ml) に溶解し、1 時間攪拌した。混合物をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた白色粉末をジクロロメタン (5 ml) にけん濁させ、ジイソプロピルエチルアミン (1.8 ml, 10 mmol) とクロロギ酸アリル (624 mg, 5.18 mmol) を室温に加えた。混合物を 1 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥
10 後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 384 mg (収率 67%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.95 (1H, dd, $J=18$, 4 Hz), 3.16 (1H, dd, $J=18$, 4 Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.73 (1H, d, $J=12$ Hz), 4.79 (1H, m),
20 4.82 (1H, d, $J=12$ Hz), 5.23 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.26 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5.32 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.77 (1H, br d, $J=9$ Hz), 5.85-6.00 (2H, m)

I R スペクトル ν_{\max} CH_2Cl cm^{-1} : 3356, 1767, 1732, 1512

マススペクトル m/z (FAB): 388 ($M^+ + 1$).

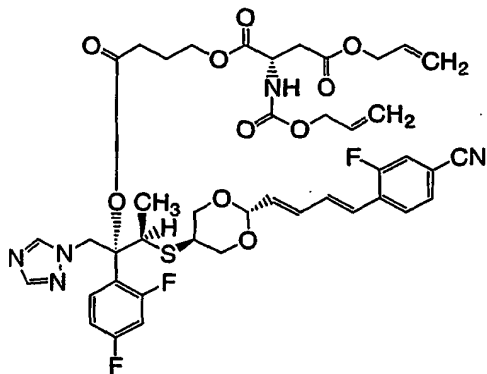
- 25 (3) (S) - 4 - アリルオキシ - 2 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ酪酸

(2) で得たアリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ - 4 - (2, 2, 2 - トリクロロエトキシ) ブチラート (350 mg, 9.02×10^{-4} mol) を酢酸 (1.8 ml) に溶解し、亜鉛粉末 (350 mg) を加え、混合物を室

温で1時間攪拌した。不溶物を濾過して除き、酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせ、減圧下溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、0.2N 塩酸水と飽和食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物の粗製品 180 mg (収率 78%) を淡黄色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.91 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=17, 4$ Hz), 4.55-4.65 (4H, m), 4.68 (1H, m), 5.23 (1H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5.27 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.32 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.79 (1H, br d, $J=9$ Hz), 5.85-6.00 (2H, m)。

- 10 (4) アリル = (S) - 3 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - [4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] - 4 - オキソプロキシ] - 4 - オキソプロチラート



- (3) で得た (S) - 4 - アリルオキシ - 2 - (アリルオキシカルボニルアミノ) - 4 - オキソ酪酸の粗製品 (180 mg, 7.0×10^{-4} mol)、実施例 11 で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 4 - ヒドロキシプロチラート

(364 mg, 5.79×10^{-4} mol)、及び、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン (183 mg, 1.50×10^{-3} mol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、室温で2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリウム=クロリド (118 mg, 6.98×10^{-4} mol) を加え、
 5 混合物を30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順に洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 10 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 386 mg (収率 77%) を淡黄色の非晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.90-
 10 2.00 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 2.90 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 3.00-3.10 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.92 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.25 (4H, m), 4.55-4.65 (4H, m), 4.65 (1H, m), 5.00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.20-5.35 (6H, m), 5.80-5.95 (4H, m), 6.58 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.85-7.00 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.57 (1H,
 15 t, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.92 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3359, 2231, 1737, 1615, 1503

マスペクトル m/z (FAB): 868 ($M^+ + 1$)。

(5) ソジウム = (S) - 3-アミノ-4-[4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-
 20 1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-4-オキソブトキシ]-4-オキソブチラート (標記目的化合物)

(4) で得たアリル = (S) - 3-(アリルオキシカルボニルアミノ)-4-
 25 [4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-4-オキソブト

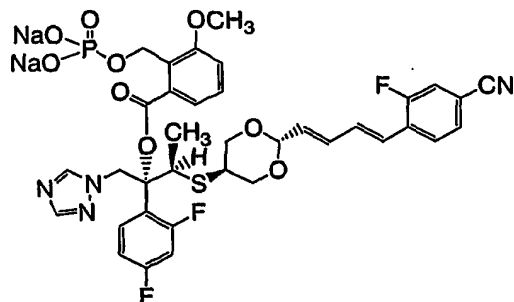
キシ] - 4 - オキソブチラート (200 mg, 2.30×10^{-4} mol) と、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (5 mg) を、ジクロロメタン (1 ml) に溶解させた。混合液に室温でピロリジン (65 mg, 9.4×10^{-4} mol) と水素化トリブチルスズ (67 mg, 2.3×10^{-4} mol) を加え室温で 10 分間攪拌した。混合液をトルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール-水 3:1 の混合溶媒にけん濁させ、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-8X, ナトリウム型, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製; 10 ml) に付し、水で溶出した。集めたフラクションを濃縮し、得られた残留物を Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 10 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1:1 ~ 3:7) 混合溶媒で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物 96.3 mg (収率 55%) を非晶質の無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.24 (3H, d, J=7 Hz), 1.82 (2H, quint, J=7 Hz), 2.12 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 2.22 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 2.30-2.50 (2H, m), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.40-3.50 (3H, m), 3.59 (1H, q, J=7 Hz), 4.00-4.10 (4H, m), 5.06 (1H, d, J=5 Hz), 5.24 (1H, d, J=15 Hz), 5.40 (1H, br d, J=15 Hz), 5.90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.83 (1H, d, J=15 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.20 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.67 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.84 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7.89 (1H, t, J=7 Hz), 8.05 (1H, s), 8.42 (1H, s) マススペクトル m/z (FAB): 766 (M⁺+1)。

(実施例 21)

ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6 - メトキシベンジル = ホスファート (例示番号 5-24 の二ナトリウ

△塩)



(1) 3-メトキシ-1, 2-ベンゼンジメタノール

4-メトキシ-1 (3H) -イソベンゾフラノン (J. Org. Chem., 52 巻, 129 頁 (1987 年) に記載; 1.64 g, 10.0 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 0℃ にて攪拌している中へ、水素化ホウ素リチウム (652.2 mg, 30 mmol) を加え、混合物を加熱還流下、2 時間半攪拌した。室温に冷却した後、2N 塩酸水溶液 (20 ml) を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。抽出液を減圧下濃縮し固体の残留物を得た。シリカゲル 30g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.31 g (収率 78%) を、融点 95℃ を有する無色固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 2.6 (2H, br), 3.87 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.91 (1H, d, J=8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8 Hz), 7.28 (1H, t, J=8 Hz)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm⁻¹ : 3275, 1588, 1262, 1043, 1010, 787

マスペクトル m/z (EI) : 168 (M⁺)。

(2) 2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル]-6-メトキシベンジルアルコール

(1) で得た 3-メトキシ-1, 2-ベンゼンジメタノール (1.30 g, 7.73 mmol) をテトラヒドロフラン (15 ml) に溶かし、0℃ に冷却し攪拌している中へ、イミダゾール (526.2 mg, 7.73 mmol)、及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (1.165 g, 7.73 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌後、水を加

え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 60 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.156 g (収率 53%) を油状物質として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.11 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.03 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.77 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 6.94 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.24 (1H, t, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2957, 2931, 1588, 1472, 1463, 1264

マスペクトル m/z (FAB) : 283 ($M^+ + 1$)。

- 10 (3) ジアリル = 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 6 - メトキシベンジル = ホスファート

(2) で得た 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 6 - メトキシベンジルアルコール (1.13 g, 4.00 mmol)、テトラゾール (672.3 mg, 9.6 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 15 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載 ; 1.37 g, 5.6 mmol)、及び tert-ブチルヒドロ

ベルオキシド (80% ジ-tert-ブチルベルオキシド溶液 ; メルク製 ; 0.9 g, 8 mmol) を実施例 1 - (10) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これをシリカゲル 60 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 6 ~ 1 : 2) で溶出し、

20 標記化合物 1.07 g (収率 60%) を、無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.10 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.49-4.52 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.22 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.25 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.33 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6.83 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.33 (1H, t, $J=8$ Hz)

- 25 I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 1591, 1472, 1270, 1015
- マスペクトル m/z (FAB) : 443 ($M^+ + 1$)。

(4) ジアリル = 2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メトキシベンジル = ホスファート

(3) で得たジアリル=2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] 6-メトキシベンジル=ホスファート (1.03 g, 2.33 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム=フルオリド (1 N テトラヒドロフラン溶液; 2.5 ml, 2.5 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。

- 5 水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 1 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 715.0 mg (収率 93%) を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.3 (1H, br), 3.86 (3H, s), 4.42-4.50
 10 (4H, m), 4.75 (2H, s), 5.22 (2H, d-like, $J=10$ Hz), 5.32 (2H, d-like, $J=17$ Hz), 5.34 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.89 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.35 (1H, t, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3385, 1473, 1463, 1271, 1021, 989

マスマスペクトル m/z (FAB) : 329 ($M^+ + 1$)。

- 15 (5) 2-[[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシ安息香酸

(4) で得たジアリル=2-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシベンジル=ホスファート (715.0 mg, 2.18 mmol) を N, N -ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶かし、ニクロム酸ピリジニウム (2.87 g, 7.63 mmol) を加えた。混合物を
 20 室温で 12 時間攪拌後、水 (60 ml) を加え、生成物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、2 N 塩酸水溶液、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、アセトン (5 ml) に溶解し、Jones 試薬 (無水クロム酸 (5.34 g; 4 mmol) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml になるように希釈したもの; 1.5 ml) を加えた。室温で 1.5 時
 25 間攪拌した後、2-プロパノール (1 ml) を加え、反応を停止した。固体の不溶物をろ過して除去した後、溶媒を減圧下濃縮し、油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化

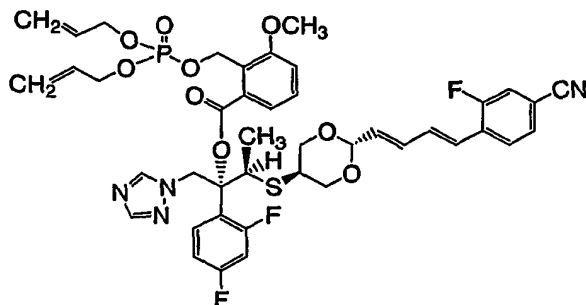
化合物 447.0 mg (収率 60%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.89 (3H, s), 4.47-4.57 (4H, m),
 5.21 (2H, d-like, $J=10$ Hz), 5.32 (2H, d-like, $J=17$ Hz), 5.53 (2H, d, $J=8$
 Hz), 5.90 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.41 (1H,
 5 t, $J=8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1725, 1587, 1461, 1272, 1021, 989

マスペクトル m/z (FAB) : 343 ($M^+ + 1$)。

(6) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シア
 ノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン
 10 - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1,
 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス(アリルオキシ)
 ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシベンゾアート



(5) で得た 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3
 -メトキシ安息香酸 (440 mg, 1.29 mmol) 及び塩化オキサリル (815.8 mg, 6.4
 15 mmol) を、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、粗
 製の 2 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メトキシ
 ベンゾイル=クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2
 R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3
 20 - (1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-
 ジオキササン-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリ
 ル (542.6 mg, 1.00 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 52.4

mg, 1.20 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メトキシベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (7 ml) 中、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 30 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 425.5 mg (収率 49%) を得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.04 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.98 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.09 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4.18 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4.43-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.19 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.31 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.43-5.55 (4H, m), 5.83 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.84-5.94 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=16, 10$ Hz), 6.86-7.00 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=9, 1$ Hz), 7.39 (2H, t, $J=8$ Hz), 7.48 (1H, td, $J=9, 6$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.00 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1731, 1504, 1462, 1277, 1141, 1059, 1018, 991

マスペクトル m/z (FAB) : 867 ($M^+ + 1$)。

(7) ジソジウム = 2 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6 - メトキシベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

(6) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メトキシベンゾアート (400 mg,

0.46 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (16.2 mg, 0.023 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (308.9 mg, 1.06 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製;

5 30 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 93.5 mg (収率 24%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 3.88 (3H, s), 4.01-4.77 (2H, m), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.28 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.32 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5.58 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.68 (1H, d, J=15 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=11, 15 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 6.99-7.13 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.21 (1H, d, J=7 Hz), 7.30 (1H, d, J=7 Hz), 7.36 (1H, t, J=8 Hz), 7.51 (1H, t, J=8 Hz), 7.52 (1H, t, J=8 Hz), 7.62-7.70 (1H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.97 (1H, s), 8.62 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1730, 1615, 1503, 1278, 1142, 1054

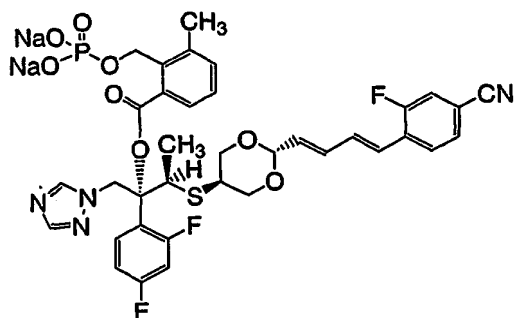
マススペクトル m/z (FAB) : 831 (M⁺+1)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ +15.4° (c=0.84, MeOH)。

20

(実施例 22)

ジソジウム = 2 - [[(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - 25 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 6-メチルペンジル = ホスファート (例示番号 5-23 の二ナトリウム塩)



(1) 3-メチル-1, 2-ベンゼンジメタノール

2,6-ジメチル安息香酸メチル (J. Am. Chem. Soc., 99 巻, 6405 頁 (1977 年) に記載; 23.4 g, 143 mmol) のジクロロエタン (200 ml) 溶液に N-ブロモスクシンイミド (25.46 g, 143 mmol) 及び α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (234.8 mg, 1.43 mmol) を加え、混合物に可視光 (タングステンランプ, 375 W) を 1 時間照射した。混合物を冷却後、析出物を濾別し、溶媒を減圧下留去した。得られた油状の残留物を、シリカゲル 200 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10) 混合溶媒で溶出し、2-(プロモメチル)-6-メチル安息香酸メチルを約 50% 含む油状混合物を得た。これをジメチルスルホキシド (150 ml) に溶解し、酢酸ナトリウム (16.4 g, 0.2 mol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、抽出液を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これをシリカゲル 200g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 10 ~ 1 : 3) 混合溶媒で溶出し、2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチル 8.09 g (含量 > 80%) を、無色油状物質として得た。得られた 2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチルはそれ以上精製することなく次の反応に用いた。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.07 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.99-7.12 (3H, m)。

上で得た 2-(アセトキシメチル)-6-メチル安息香酸メチルをメタノール (80 ml) に溶解し、炭酸カリウム (251.5 mg, 1.8 mmol) を加えた。混合物を

室温で2時間攪拌後、2N塩酸水溶液(3 ml)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた固体の残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去し、得られた固体の残留物を、シリカゲル100 gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2)混合溶媒
5 で溶出し、7-メチル-1(3H)-イソベンゾフラノン 5.18 g(含量>80%)を得た。得られた7-メチル-1(3H)-イソベンゾフラノンはそれ以上精製することなく次反応に用いた。

NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.71 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.25-7.30 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz)。

- 10 上で得た7-メチル-1(3H)-イソベンゾフラノンのテトラヒドロフラン(80 ml)溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素リチウム(1.90 g, 87.2 mmol)を加えた。混合物を60℃で2時間半攪拌後、0℃に冷却し、2N塩酸水溶液(50 ml)を少しずつ加えた。生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去し油状の残留物を得た。これを、シリカゲル75gを用いたカラムクロマトグラフィーに
15 付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1~1:0)混合溶媒で溶出し、標記化合物4.17 g(2,6-ジメチル安息香酸メチルからの通算収率19%)を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル(400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.45 (3H, s), 4.76 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.17-7.22 (3H, m)

- 20 IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3605, 1469, 1380, 1002

マスペクトル m/z (EI) : 152 (M^+)。

(2) 2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-6-メチルベンジルアルコール

- (1)で得た3-メチル-1,2-ベンゼンジメタノール(4.16 g, 27.3 mmol)
25 のテトラヒドロフラン(50 ml)溶液を0℃に冷却し、イミダゾール(1.86 g, 27.3 mmol)とtert-ブチルクロロジメチルシラン(4.12 g, 27.3 mmol)を加えた。混合物を室温で3時間攪拌後、水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、溶媒を減圧下で留去し、得られた残

留物を、シリカゲル 120 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 4.93 g (収率 68%) を無色油状物質として得た。

5 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.13 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.46 (3H, s), 3.04 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.72 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.80 (2H, s), 7.11 (1H, dd, $J=6, 2$ Hz), 7.15-7.19 (2H, m)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3459, 1732, 1599, 1471, 1257, 1061, 1038, 1005, 840

マススペクトル m/z (FAB) : 267 ($M^+ + 1$)。

10 (3) ジアリル=2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル]-6-メチルベンジル=ホスファート

(2) で得た 2-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル]-6-メチルベンジルアルコール (4.92 g, 18.5 mmol)、テトラゾール (3.23 g, 46.2 mmol)、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett., 15 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載 ; 5.43 g, 22.2 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液 ; メルク製 ; 1.8 g, 16 mmol) を、実施例 1-(10) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 4 ~ 2 : 3) 20 で溶出し、標記化合物 6.03 g (収率 74%) を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.44 (3H, s), 4.45-4.51 (4H, m), 4.86 (2H, s), 5.20-5.25 (4H, m), 5.32 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.89 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.25 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.32 (1H, d, $J=7$ Hz)

25 I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1598, 1732, 1471, 1464, 1258, 1005

マススペクトル m/z (FAB) : 427 ($M^+ + 1$)。

(4) ジアリル=2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルベンジル=ホスファート

(3) で得たジアリル = 2 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] 6-メチルベンジル = ホスファート (6.02 g, 14.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム = フルオリド (1 mol/l テトラヒドロフラン溶液; 17.6 ml, 17.6 mmol) を加え、混合物を室温で 3 時間攪拌した。水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 3.84 g (収率 87%) を、無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.46 (3H, s), 3.33 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.36-4.49 (4H, m), 4.75 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.22 (2H, br d, $J=11$ Hz), 5.30 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.32 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.86 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 7.18 (1H, t, $J=4$ Hz), 7.26-7.28 (2H, m)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3607, 1732, 1598, 1466, 1266, 1006

マススペクトル m/z (FAB) : 313 ($M^+ + 1$)。

(5) 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-メチル安息香酸

(4) で得たジアリル = 2 - (ヒドロキシメチル) - 6-メチルベンジル = ホスファート (1.22 g, 4.02 mmol) のアセトン (25 ml) 溶液を 0°C に冷却し、Jones 試薬 (無水クロム酸 (5.34 g) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml になるように希釈したもの; 6 ml, 約 16 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間半攪拌後、2-プロパノール (1 ml) を加え反応を停止した。不溶物を濾別した後、溶媒を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 905.3 mg (収率 71%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.49 (3H, s), 4.43-4.55 (4H, m), 5.22 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5.32 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.88 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.34 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J=8,$

1 Hz), 7.72 (1H, d, J=8 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 2960, 1725, 1271, 1012

マススペクトル m/z (FAB): 327 (M⁺+1)。

(6) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シ
5 アノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ
ン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1,
2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ)
ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾアート

(5) で得た 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3
10 - メチル安息香酸 (880 mg, 2.70 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を 0°C
に冷却し、N, N - ジメチルホルムアミド (15 μ l) 及び塩化オキサリル (1.71 g,
13.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌後、実施例 1 - (1 2) と同
様な方法で処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリ
ル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾイル = クロリドを得た。

15 参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2
R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシー - 1 - メチル - 3
- (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 -
ジオキサ - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリ
ル (976.6 mg, 1.80 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 94.2
20 mg, 1.96 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリ
ル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン
(10 ml) 中、実施例 1 - (1 2) と同様な方法で反応させ処理することにより、
抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。これを、シリカゲル 100 g
を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 2 ~ 4 :
25 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1.0641 g (収率 69%) を薄黄色のアモル
ファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.51 (3H,
s), 3.04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz),

4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.09 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.42-4.55 (4H, m), 4.96 (1H, d, J=5 Hz), 5.19 (2H, br d, J=10 Hz), 5.30 (2H, br d, J=18 Hz), 5.43-5.56 (4H, m), 5.83 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.82-5.92 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.99 (3H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.39-7.43 (3H, m), 7.48 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1727, 1616, 1504, 1419, 1387, 1276, 1141, 1211

マススペクトル m/z (FAB): 851 (M⁺+1)。

10 (7) ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 6 - メチルベンジル = ホスファート (標記目的化合物)

15 (6) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - メチルベンゾアート (592.2 mg, 0.70 mmol) を、実施例 1 - (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (24.4 mg, 0.035 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (706 mg, 2.43 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 30 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 25 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 323.2 mg (収率 57%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.58 (3H, s), 2.99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.45 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz),

4.03 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.08 (1H, q, J=7 Hz), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=5 Hz), 5.15 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.30 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.51 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.77 (1H, d, J=15 Hz), 7.01-7.11 (3H, m), 7.27 (1H, t, J=8 Hz), 7.41 (1H, d, J=7 Hz), 7.49-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.77 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.60 (1H, s)

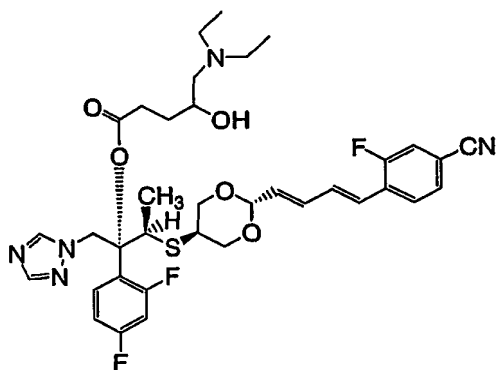
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2231, 1725, 1615, 1503, 1276, 1141, 1048, 974

マスペクトル m/z (FAB): 815 ($M^+ + 1$)

10 比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +16.3^\circ$ ($c=1.01$, MeOH)。

(実施例 23)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 5 - (N, N-ジエチルアミノ) - 4-ヒドロキシバレラート (例示番号 4-48)



(1) 4-メトキシベンジル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N-ジエチルアミノ) バレラート

20 5 - (N, N-ジメチルアミノメチル) - テトラヒドロフラン-2-オン (Bull. Soc. Chim. Fr., 401 頁 (1953 年) に記載; 500 mg, 2.94 mmol) を 1 N 水酸化

カリウム水溶液 (3 ml) に溶解し、30 分間室温で攪拌した。混合物を減圧乾燥し、残留物 (670 mg) を無色油状物として得た。得られた油状物の一部 (139 mg, 6.11×10^{-4} mol) をジメチルホルムアミド (0.8 ml) に溶解し、4-メトキシベンジルクロリド (100 mg, 6.49×10^{-4} mol) を加え、100℃で 30 分間攪拌した。5 混合液を 0℃に冷却し、クロロギ酸アリル (80 mg, 6.6×10^{-4} mol) と 4-(N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (5 mg) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 125 mg 10 (収率 52%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.98 (6H, t, $J=7$ Hz), 1.80-1.90 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.60 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.55-4.65 (2H, m), 4.75-4.85 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.25 (1H, d-like, $J=10$ Hz), 5.34 (1H, d-like, 15 $J=18$ Hz), 5.92 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} neat cm^{-1} : 1743, 1614, 1516, 1257

マスマスペクトル m/z (FAB) : 394 ($M^+ + 1$)。

(2) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N-ジエチルアミノ) バレラート 20

(1) で得た 4-メトキシベンジル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N-ジエチルアミノ) バレラート (120 mg, 3.05×10^{-4} mol) と 25 アニソール (0.1 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (1.2 ml) を室温に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (0.6 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.02

ml) と塩化オキサリル (100 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4-(アリルオキシカルボニルオキシ)-5-(N, N-ジエチルアミノ) パレリル=クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ]-1, 3-ジオキサン-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (346 mg, 6.38×10^{-4} mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 30 mg, 6.9×10^{-4} mol) を室温で加え、混合物を 1 時間攪拌した。得られたけん濁混合物を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の 4-(アリルオキシカルボニルオキシ)-5-(N, N-ジエチルアミノ) パレリル=クロリドを全量加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 6 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1:0~9:1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 101 mg (収率 20%) を淡黄色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.98 (3H, t, $J=7$ Hz), 0.99 (3H, t, $J=7$ Hz), 1.35 (3H, br d, $J=7$ Hz), 1.75-1.90 (1H, m), 2.00-2.20 (1H, m), 2.40-2.65 (8H, m), 3.03 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.60-4.70 (2H, m), 4.70-4.85 (1H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.26 (1H, d-like, $J=10$ Hz), 5.35 (2H, s), 5.37 (1H, d-like, $J=18$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.90 (1/2H, s), 7.906 (1/2H, s), 7.91 (1/2H, s), 7.92 (1/2H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2232, 1744, 1616, 1504

マススペクトル m/z (FAB): 798 ($M^+ + 1$)。

(3) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 5 - (N, N - ジエチルアミノ) - 4 - ヒドロキシバレラート (標記目的化合物)

(2) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 4 - (アリルオキシカルボニルオキシ) - 5 - (N, N - ジエチルアミノメチル) バレラート (95 mg, 1.2×10^{-4} mol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (1 mg) をジクロロメタン (1.5 ml) に溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ (52 mg, 1.8×10^{-4} mol) を 5 分かけてゆっくり室温で加えた。さらに室温で 10 分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を 2 度洗浄した。得られた油状物を、シリカゲル 3 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1 : 0 ~ 7 : 3) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取 HPLC [L C - 9 0 8 ; 日本分析工業製 ; G P C カラム JAIGEL-1H (20 mm i. d. \times 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i. d. \times 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 78 mg (収率 92%) を無色の非晶性の固体として得た。

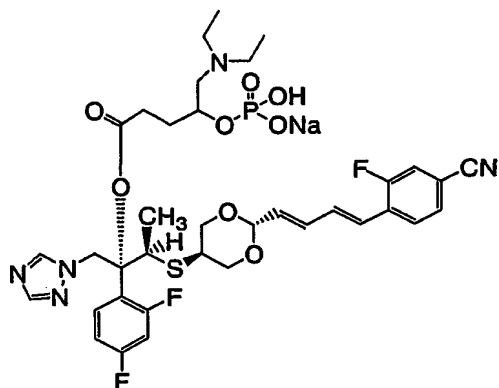
NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1.03 (6H, t, $J=7$ Hz), 1.35 (3H, br d, $J=7$ Hz), 1.50-1.80 (2H, m), 2.25-2.70 (8H, m), 3.06 (1H, tt, $J=12, 4$ Hz), 3.35-3.50 (1H, m), 3.52 (2H, t, $J=12$ Hz), 3.55-3.65 (1H, m), 3.80-3.95 (1H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30-5.40 (2H, m), 5.85 (1H, dd, $J=16, 4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=16, 10$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.80-7.00 (3H, m), 7.30-7.45 (3H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.91-7.96 (2H, m)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3430, 2232, 1742, 1616, 1504

マスペクトル m/z (FAB): 714 ($M^+ + 1$).

(実施例 24)

- 5 ソジウム＝ヒドロゲン＝4－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロボキシ]－1－(N, N－ジエチルアミノメチル)－4－オキソブチル＝ホスファート (例示番号 4-50)



(1) 4－メトキシベンジル＝4－[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシ]－5－(N, N－ジエチルアミノ)バレラート

- 実施例 23－(1)と同様に、5－(N, N－ジメチルアミノメチル)－テトラヒドロフラン－2－オン (Bull. Soc. Chim. Fr., 401 頁 (1953 年) に記載;
15 200 mg, 1.17 mmol) を 1 N 水酸化カリウム水溶液 (1.17 ml) に溶解し、30 分間室温で攪拌した。混合物を減圧乾燥した。得られた油状物をジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解し、4－メトキシベンジルクロリド (200 mg, 1.28 mmol) を加え、90℃で30分間攪拌した。混合液を0℃に冷却し、テトラゾール (420 mg, 6.0 mmol) とビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン
20 (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年); 368 mg, 1.5 mmol) を室温で加え、30分間攪拌した。得られた混合液にアリルアルコール (0.1 ml) を加え

た。さらに混合物を 1 時間攪拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (ca. 5 M ノナン溶液, 0.4 ml, ca. 2 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、混合物を 10 分間攪拌した後、酢酸エチルを加え有機層と水層に分配した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 6 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (1 : 0 ~ 9 : 1) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取 HPLC [LC-908 ; 日本分析工業製 ; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 286 mg (収率 61%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.98 (6H, t, $J=7$ Hz), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.40-2.55 (7H, m), 2.67 (1H, dd, $J=13, 6$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.40-4.60 (5H, m), 5.00-5.10 (2H, m), 5.22 (2H, d-like, $J=10$ Hz), 5.34 (2H, d-like, $J=18$ Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CH_2Cl cm^{-1} : 1730, 1613, 1516, 1254

マスマスペクトル m/z (FAB) : 470 ($M^+ + 1$)。

(2) ジアリル = 4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 1 - (N, N - ジエチルアミノメチル) - 4 - オキソブチル = ホスファート

(1) で得た 4 - メトキシベンジル = 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレラート (275 mg, 5.75×10^{-4} mol) とアニソール (0.2 ml) の混合物にトリフルオロ酢酸 (2.7 ml) を室温で加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジクロロメタン (2 ml) に溶解し、N, N - ジメチルホルムア

ミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (200 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレリル = クロリドを得た。

- 5 参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサソ - 2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (624 mg, 1.15 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 ml) に溶解し、
- 10 水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 52 mg, 1.2 mmol) を室温に加え、混合物を 1 時間攪拌した。得られたけん濁混合物を 0 °C に冷却し、攪拌している中へ、上で得た粗製の 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシ] - 5 - (N, N - ジエチルアミノ) バレリル = クロリドを全量加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。冷却後、混合物を酢酸エチルと塩化アンモニウム水溶液
- 15 に分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 12 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - メタノール (1 : 0 ~ 9 : 1) 混合溶媒で溶出し、さらにリサイクル分取 HPLC [LC - 908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20
- 20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] で精製して、標記化合物 210 mg (収率 21%) を無色で非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.99 (3H, t, J=7 Hz), 1.00 (3H, t, J=7 Hz), 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1.75-1.95 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.40-2.75 (8H, m), 2.95-3.10 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.85-3.95 (1H, m),

25 4.10-4.30 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 4.50-4.65 (4H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.26 (2H, d-like, J=10 Hz), 5.25-5.45 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (2H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.30-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, t, J=7 Hz),

7.90-7.92 (2H, m)

I R スペクトル ν_{\max} CH_2Cl cm^{-1} : 2233, 1742, 1616, 1504

マススペクトル m/z (FAB): 874 ($M^+ + 1$).

- (3) ソジウム=ヒドロゲン=4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-
 5 [(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-1-(N, N-ジエチルアミノメチル)-4-オキソブチル=ホスファート (標記目的化合物)
- 10 (2) で得たジアリル=4-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]-1-(N, N-ジエチルアミノメチル)-4-オキソブチル=ホスファート (175 mg, 2.00×10^{-4} mol) とビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロ
 15 パラジウム (2 mg) をジクロロメタン (2 ml) に溶解した。混合物に水素化トリブチルスズ (145 mg, 5.0×10^{-4} mol) を 15 分かけてゆっくり室温で加えた。さらに室温で 10 分攪拌した後、混合液にヘキサンを加えた。析出した油状の不溶物を、上澄液をゆっくり取除くことにより分離した。さらにヘキサンで不溶物を 2 度洗浄した。得られた油状物をメタノール (2 ml) に溶解し、飽和炭酸水素
 20 ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、けん濁液を 15 時間室温で攪拌した。均一になった混合溶液を減圧下濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、不溶物を除去した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を Cosmosil 75 C_{18} -PREP (ナカライテスク製; 10 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (1 : 1 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、
 25 凍結乾燥して、標記目的化合物 80.2 mg (収率 46%) を無色の固体として得た。
 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.95-1.20 (9H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 2.05-2.30 (1H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.50-3.45 (9H, m), 3.45-3.60 (1H,

- 212 -

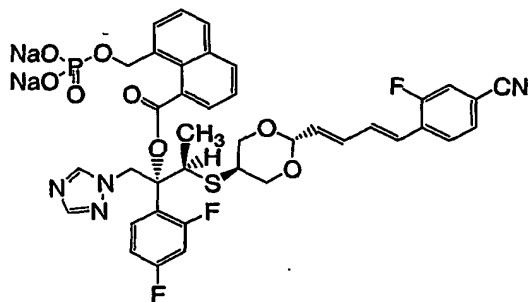
m), 3.80-4.05 (2H, m), 4.15-4.40 (1H, m), 4.95-5.50 (4H, m), 6.05-6.20 (1H, m), 6.20-6.35 (1H, m), 6.50-6.90 (3H, m), 7.05-7.50 (4H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.00-8.15 (1, m)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3411, 2232, 1741, 1616, 1504

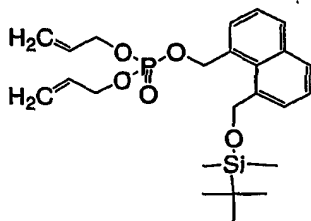
5 マススペクトル m/z (FAB): 816 ($M^+ + 1$).

(実施例 25)

ジソジウム = [8 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロポキシ] カルボニル] - 1 - ナフチル] メチル = ホスファート (例示番号 5-41 の二ナトリウム塩)



(1) ジアリル = [8 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 - ナフチル] メチル = ホスファート



[8 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 1 - ナフチル] メタノール (Aust. J. Chem., 49 巻, 793 頁 (1996 年) に記載; 4.04 g, 13.4 mmol), テトラゾール (2.34 g, 33.4 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルア

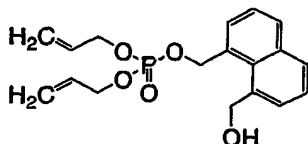
ミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 3.93 g, 16.0 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (80%ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 1.8 g, 16 mmol) を実施例 1-(10) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 120 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1:5 ~ 1:2) で溶出し、標記化合物 5.02 g (収率 81%) を、無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.03 (6H, s), 0.87 (9H, s), 4.37-4.45 (4H, m), 5.16 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.24 (2H, dq, $J=18, 1$ Hz), 5.25 (2H, s), 5.80 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.77-5.86 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.89 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1732, 1471, 1464, 1259, 1027, 999

マスペクトル m/z (FAB): 463 ($M^+ + 1$)。

(2) ジアリル = [8-(ヒドロキシメチル)-1-ナフチル]メチル=ホスファート



(1) で得たジアリル = [8-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-1-ナフタレン-1-イル]メチル=ホスファート (5.01 g, 10.8 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム=フルオリド (1 mol/l テトラヒドロフラン溶液; 13.5 ml, 13.5 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 75 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1 ~ 4:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 2.22 g (収率 59%) を、無色の油状物質として得た。

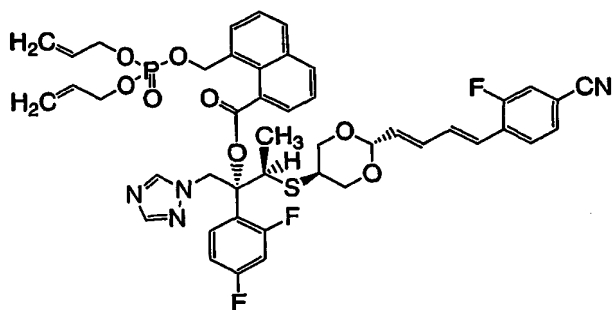
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.41-4.46 (4H, m), 5.18 (2H, br d,

J=10 Hz); 5.19 (2H, s), 5.26 (2H, br d, J=17 Hz), 5.82 (2H, d, J=9 Hz), 5.84 (2H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 7.47 (1H, t, J=7 Hz), 7.49 (1H, t, J=7 Hz), 7.61 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.71 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.88 (1H, d, J=7 Hz), 7.92 (1H, d, J=7 Hz)

5 I R スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 3603, 1732, 1270, 1028, 990

マスペクトル m/z (FAB): 349 (M⁺+1)。

(3) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シア
 ノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ
 - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1,
 10 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=8 - [[ビス(アリルオキ
 シ) ホスホリル] オキシメチル] - 1 - ナフトアート



(2) で得たジアリル = (8-ヒドロキシメチル-1-ナフトール) メチル = ホ
 スファート (1.1491 g, 3.30 mmol) のアセトン (20 ml) 溶液に Jones 試薬 (無
 水クロム酸 (5.34 g) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml になるよ
 うに希釈したもの; 5 ml, c. a. 13.2 mmol) を加えた。混合物を室温で 90 分間
 15 攪拌後、0℃に冷却し 2-プロパノール (0.5 ml) を加え反応を停止した。不溶物
 を濾別した後、溶媒を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよ
 く乾燥した後、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢
 酸エチル-ジクロロメタン (1:10 ~ 3:10) 混合溶媒で溶出して、粗製の
 20 8 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 1 - ナフトエ酸を
 油状物として得た。これをジクロロメタン (10 ml) に溶解し、塩化オキサリル
 (1 g, 7.88 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (15 μl) を加えた。混合物

を室温で 30 分間攪拌後、実施例 1 - (12) と同様な方法で処理することにより、粗製の 8 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -1-ナフトイル=クロリドを得た。参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス-5 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサソ-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (542.7 mg, 1.0 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 43 mg, 1.0 mmol)、及び、上で得た粗製の 8 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -1-ナフトイル=クロリドを、テトラヒドロフラン (5 ml) 中、実施例 1 - (12) と同様な方法で反応させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。これを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 5 : 1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 459.2 mg (収率 52%) を薄黄色アモルファス状固体として得た。

15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.18 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.46 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.55 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.20 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.22-4.42 (6H, m), 4.94 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.13 (2H, br d, $J=11$ Hz), 5.20 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5.34 (1H, dd, $J=14, 10$ Hz), 5.43-5.56 (3H, m), 5.70-5.82 (3H, m), 6.50 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.90-6.95 (1H, m), 7.14 (1H, td, $J=8, 3$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.38-7.44 (3H, m), 7.56 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.83-7.89 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.05 (1H, dd, $J=6, 3$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 3431, 2230, 1718, 1615, 1503, 1274, 1143, 1039, 1011

マススペクトル m/z (FAB) : 887 ($M^+ + 1$)。

(4) ジソジウム = [8 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]

－ 1, 3－ジオキサン－ 5－イル] チオ]－ 1－ (2, 4－ジフルオロフェニル)
 － 1－ [(1H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 1－イル) メチル] プロポキシ]
 カルボニル]－ 1－ナフチル]メチル＝ホスファート (標記目的化合物)

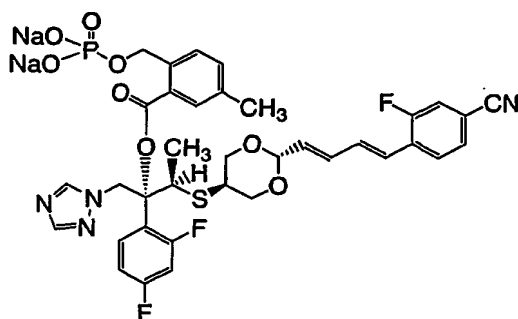
(3) で得た (1R, 2R)－ 2－ [[トランス－ 2－ [(1E, 3E)－ 4－
 5 (4－シアノ－ 2－フルオロフェニル)－ 1, 3－ブタジエニル]－ 1, 3－ジ
 オキサン－ 5－イル] チオ]－ 1－ (2, 4－ジフルオロフェニル)－ 1－ [(1
 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 1－イル) メチル] プロピル＝ 8－ [[ビス (ア
 リルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]－ 1－ナフトアート (450.3 mg, 0.51
 mmol) を、実施例 1－ (13) と同様な方法で、ビス (トリフェニルホスフィン)
 10 ジクロロパラジウム (17.9 mg, 0.026 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (443 mg,
 1.52 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物
 として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製 ; 30 g) を用いた
 逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水－メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合
 溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合
 15 物 117.7 mg (収率 27%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.48 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.15
 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.49 (1H, t, J=11 Hz), 3.58 (1H, t, J=11 Hz), 4.17
 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.24 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.34 (1H, q, J=7
 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.21 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 5.26 (1H, dd, J=15,
 20 8 Hz), 5.59 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.69 (1H, d, J=15 Hz), 5.82 (1H, dd, J=16,
 4 Hz), 6.54 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.77 (1H, d, J=16 Hz), 7.02 (1H, ddd,
 J=13, 9, 3 Hz), 7.07 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.30 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7.42
 (1H, t, J=8 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.70 (1H, d, J=7
 Hz), 7.77 (1H, t, J=7 Hz), 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 7.96 (1H, td, J=9, 6 Hz),
 25 8.05 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8.19 (1H, d, J=7 Hz), 8.39 (1H, s)
 マススペクトル m/z (FAB) : 851 (M⁺+1)

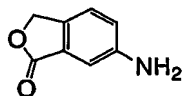
比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +63.0^\circ$ (c=0.61, MeOH)。

(実施例 26)

ジソジウム＝2－[[（1R，2R）－2－[[トランス－2－[（1E，3E）
 －4－（4－シアノ－2－フルオロフェニル）－1，3－ブタジエニル]－1，
 3－ジオキサ－5－イル]チオ]－1－（2，4－ジフルオロフェニル）－1
 5 －[（1H－1，2，4－トリアゾール－1－イル）メチル]プロボキシ]カル
 ボニル]－4－メチルベンジル＝ホスファート（例示番号 5B-92 の二ナトリウム
 塩）



(1) 6-アミノ-1(3H)-イソベンゾフラノン



10 市販の6-ニトロ-1(3H)-イソベンゾフラノン(9.9 g, 55 mmol)をテ
 トラヒドロフラン(20 ml)－メタノール(60 ml)混合溶媒に溶解し、5%パラ
 ジウム－炭素触媒(1.5 g)を加え、混合物を水素雰囲気下、室温にて20時間攪
 拌した。混合物を濾過し、固体を酢酸エチルとメタノールで順に洗った。濾液と
 洗液を合わせて濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 6.21 g
 15 を結晶性の固体として得た。洗液を濃縮し、残留物を酢酸エチル－ヘキサン混合
 溶媒から結晶化させて、更なる標記化合物 0.95 g(合計収率 87%)を得た。

NMR スペクトル(400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 5.225 (2H, s), 7.060 (1H, d-like,
 J=2 Hz), 7.071 (1H, dd-like, J=9, 2 Hz), 7.288 (1H, d, J=9 Hz)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm⁻¹: 3473, 3372, 3278, 1735, 1631, 1504, 1330, 1059,
 20 992。

(2) 6-ブロモ-1 (3H) -イソベンゾフラノン

(1) で得た 6-アミノ-1 (3H) -イソベンゾフラノン (3.0 g, 20 mmol) を 47% 臭化水素酸水溶液 (15 ml) と水 (15 ml) の混合物に溶かし、0℃に冷却し攪拌している中へ、亜硝酸ナトリウム (1.45 g, 21 mmol) の水 (7 ml) 溶液を
5 ゆっくり加えた。さらに臭化銅 (I) (3.6 g, 25 mmol) を 47% 臭化水素酸水溶液 (10 ml) に溶かした溶液を加えた後、混合物を 80℃で 20 分間攪拌した。混合物を冷却後、析出した生成物を濾過にて集め、水で洗浄した。得られた淡褐色の固体を酢酸エチルに溶解し、不溶物を濾過により除き、濾液を 1 N 塩酸、炭酸水素ナトリウム水溶液、及び食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過、
10 濃縮して標記化合物 3.57 g (収率 84%) を結晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 5.289 (2H, s), 7.391 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.808 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz), 8.068 (1H, d, $J=2$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1778, 1458, 1359, 1191, 1046, 998, 768

マスマスペクトル m/z (EI) : 214, 212 (M^+), 185, 183, 157, 155.

15 (3) 6-メチル-1 (3H) -イソベンゾフラノン

トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (30 mg, 0.033 mmol) とトリ-*o*-トリルホスフィン (40 mg, 0.13 mmol) とテトラメチルスズ (600 mg, 3.35 mmol) をヘキサメチルホスホロアミド (0.6 ml) に溶かし、(2) で得た 6-ブロモ-1 (3H) -イソベンゾフラノン (144 mg, 0.676 mmol) を加え、混合物を 50℃に 2 時間加熱した。冷却後、混合物を酢酸エチルで希釈し、水で 2
20 回、食塩水で 2 回、順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過、濃縮した。得られた残留物をシリカゲル (5 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 1) 混合溶媒で溶出した。目的物を含む画分を濃縮し、得られた固体をヘキサンより再結晶して、標記化合物 88.3 mg
25 (収率 88%) を結晶性の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.472 (3H, s), 5.284 (2H, s), 7.376 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.497 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.721 (1H, s)。

(4) 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] -5-メチル

安息香酸

(3) で得た 6-メチル-1 (3H)-イソベンゾフラノン (2.22 g, 14.98 mmol) を、実施例 4-(5) と同様な方法で、水酸化ナトリウム (1 N 水溶液; 14 ml, 14 mmol)、4-メトキシベンジル=クロリド (2.58 g, 16.5 mmol)、テ
 5 トラゾール (2.10 g, 30 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (5.52 g, 22.5 mmol)、及び tert-ブチルヒドロペルオキシドと順に反応させ、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン, 1:2~2:1) で精製して、4-メトキシベンジル=2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]-5-メチルベンゾアートを得た。続いて実施例 4-(6) と同
 10 様な方法でトリフルオロ酢酸で処理して、ヘキサンによる洗浄後、標記化合物 2.37 g (収率 48%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.396 (3H, s), 4.69 (4H, dd-like, $J=7, 6$ Hz), 5.246 (2H, dd-like, $J=10, 1.5$ Hz), 5.364 (2H, dd-like, $J=17, 1.5$ Hz), 5.590 (2H, d, $J=6.6$ Hz), 5.938 (2H, ddt, $J=17, 10, 7$ Hz), 7.391
 15 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.545 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.803 (1H, brs)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1695, 1267, 1167, 1030

マスマスペクトル m/z (FAB): 327 ($M^+ + 1$)。

(5) (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シア
 アノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ
 20 -5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]-5-メチルベンゾアート

4-メトキシベンジル=2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]-5-メチルベンゾアート (690 mg, 1.54 mmol) を実施例 4-(6) と
 25 同様な方法でトリフルオロ酢酸と処理し、粗製の 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]-5-メチル安息香酸を得た。これを実施例 4-(6) と同様な方法により塩化オキサリル及び N,N-ジメチルホルムアミドと処理することにより、粗製の 2-[[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル]

- 5 - メチルベンゾイル=クロリドを得た。参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサソ - 2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベン
- 5 ゾニトリル (670 mg, 1.23 mmol) を、実施例 1 - (1 2) と同様な方法により水素化ナトリウムで処理し、次いで上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 5 - メチルベンゾイル=クロリド (全量) と反応させ処理することにより、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、標記化合物 448 mg (収率 43%) を淡黄色のアメ状物質として得た。
- 10 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.452 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.382 (3H, s), 3.092 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.481 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.537 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.016 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.132 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.221 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.47-4.6 (4H, m), 4.981 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.208 (2H, dq-like, $J=11, 1$ Hz), 5.26-5.46 (5H, m), 5.543 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.836 (1H,
- 15 dd, $J=15, 4$ Hz), 5.912 (1H, ddt, $J=16, 11, 5$ Hz), 5.917 (1H, ddt, $J=16, 11, 5$ Hz), 6.559 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.728 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.86-6.97 (3H, m), 7.335 (1H, dd, $J=10, 1.5$ Hz), 7.34-7.44 (1H, m), 7.402 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.513 (1H, br s), 7.561 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.571 (1H, t, $J=10$ Hz), 7.925 (1H, s), 7.932 (1H, s)
- 20 IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2233, 1764, 1721, 1616, 1504, 1276
 マススペクトル m/z (FAB): 851 ($M^+ + 1$)。
- (6) ジソジウム = 2 - [[(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- 25 - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 4 - メチルベンジル=ホスファート (標記目的化合物)
- (5) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - プタジエニル] - 1, 3 - ジ

オキシサン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1
H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(ア
リルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-5-メチルベンゾアート (420 mg,
0.494 mmol) を、実施例 18-(2) と同様な方法で、ジクロロメタン中、テト
5 ラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、トリフェニルホスフィン、及び
ピロリジンで処理した。反応混合物を同様に後処理し、抽出して得られた残留物
を同様に Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク) を用いた逆層カラムクロマト
グラフィーに付し、水-メタノール (1:0~7:3) 混合溶媒で溶出した。集
めたフラクションを濃縮し、得られた残留物を、同様に陽イオン交換樹脂 (Dowex
10 50W-8X, ナトリウム型) に付し、水で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃
縮し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物 298 mg (収率 74%) を非晶質
で無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1.404 (3H, d, J=7 Hz), 2.327 (3H, s),
3.150 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.446 (1H, t, J=11 Hz), 3.565 (1H, t, J=11 Hz),
15 4.06 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.120 (1H, q, J=7 Hz), 4.22 (1H, ddd, J=11,
5, 2 Hz), 5.015 (1H, d, J=4 Hz), 5.100 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5.302 (1H, dd,
J=16, 5 Hz), 5.45 (1H, dd, J=14, 2 Hz), 5.625 (1H, d, J=14 Hz), 5.850 (1H,
dd, J=15, 4 Hz), 6.565 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.788 (1H, d, J=15 Hz), 7.024
(2H, t-like, J=ca. 9 Hz), 7.092 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.35-7.40 (2H, m),
20 7.45-7.6 (3H, m), 7.785 (1H, t, J=8 Hz), 7.955 (1H, d, J=8 Hz), 8.028 (1H,
s), 8.330 (1H, s)

I R スペクトル ν max KBr cm⁻¹: 3422, 2231, 1721, 1615, 1503, 1276, 1141,
1053, 975

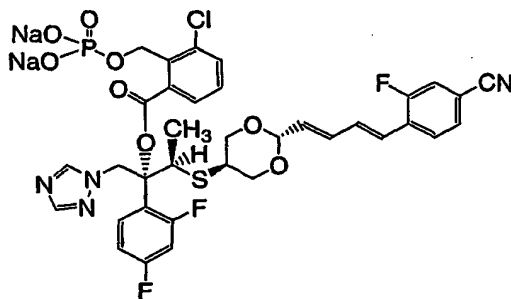
マスペクトル m/z (FAB): 815 (M⁺+1)

25 高分解能マスペクトル m/z (FAB): C₃₆H₃₃F₃N₄O₈PSNa₂ (M⁺+1) として計算値:
815.1504, 実測値: 815.1506。

(実施例 27)

- 222 -

ジソジウム＝2-クロロ-6-[[[(1R, 2R)-2'-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル＝ホスファート (例示番号 5-45 の二ナトリウム塩



(1) 2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-6-クロロベンジルアルコール

3-クロロ-1, 2-ベンゼンジメタノール (J. Chem. Soc., 5050 頁 (1952
 10 年) に記載 ; 3.02 g, 17.5 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液を 0℃ に
 冷却し、イミダゾール (1.19 g, 17.5 mmol) と tert-ブチルクロロジメチルシ
 ラン (2.64 g, 17.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌後、水を加え
 生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した
 後、溶媒を減圧下で留去し得られた残留物を、シリカゲル 100 g を用いたカラム
 15 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5) 混合溶媒で溶出し、
 標記化合物 3.69 g (収率 73%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz; CDCl₃) δ ppm : 0.13 (6H, s), 0.92 (9H, s), 2.93
 (1H, t, J=7 Hz), 4.83 (2H, s), 4.86 (2H, d, J=7 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.37
 (1H, dd, J=8, 2 Hz)

20 I R スペクトル ν_{max} CHCl₃ cm⁻¹ : 2959, 2931, 1732, 1257, 1049, 839

マスペクトル m/z (FAB) : 287 (M⁺+1)。

(2) ジアリル＝2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-6-ク

クロベンジル=ホスファート

- (1) で得た 2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]-6-クロ
 ロベンジルアルコール (3.66 g, 12.8 mmol)、テトラゾール (2.23 g, 31.9 mmol)、
 ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (Tetrahedron Lett.,
 5 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 3.91 g, 16.0 mmol)、及び tert-ブチルヒド
 ロペルオキシド (約 80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 1.8 g,
 約 16 mmol) を実施例 1-(10) と同様の方法で反応させ処理することにより、
 抽出して油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 200 g を用いたシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1:5~2:
 10 3) で溶出し、標記化合物 4.52 g (収率 79%) を、無色の油状物質として得た。
 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0.11 (6H, s), 0.94 (9H, s), 4.51-4.55
 (4H, m), 4.88 (2H, s), 5.23 (2H, br d, J=10 Hz), 5.30 (2H, d, J=7 Hz), 5.34
 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5.91 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 7.28-7.34 (2H, m),
 7.44 (1H, d, J=7 Hz)
 15 IR スペクトル ν_{\max} CHCl₃ cm⁻¹: 2956, 2931, 1259, 1018, 989, 839
 マススペクトル m/z (FAB): 447 (M⁺+1)。

(3) ジアリル=2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンジル=ホスファ
 ート

- (2) で得た ジアリル=2-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシメチル]
 20 6-クロロベンジル=ホスファート (4.41 g, 9.87 mmol) のテトラヒドロフラ
 ン (50 ml) 溶液に、テトラブチルアンモニウム=フルオリド (1 N テトラヒド
 ロフラン溶液; 10 ml, 10 mmol) を加え、混合物を室温で 40 分間攪拌した。水
 を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去して油状の残留物
 を得た。これを、シリカゲル 50 g を用いるカラムクロマトグラフィーに付し、
 25 酢酸エチル-ヘキサン (1:1~3:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 2.71
 g (収率 83%) を、無色の油状物質として得た。
 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.49 (1H, t, J=6 Hz), 4.47-4.51 (4H,
 m), 4.78 (2H, d, J=6 Hz), 5.23 (2H, br d, J=10 Hz), 5.33 (2H, br d, J=18

Hz), 5.40 (2H, d, $J=9$ Hz), 5.89 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 7.32 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.37-7.40 (2H, m)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3608, 1732, 1268, 1028, 987

マススペクトル m/z (FAB): 333 ($M^+ + 1$).

5 (4) 2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-クロロ安息香酸

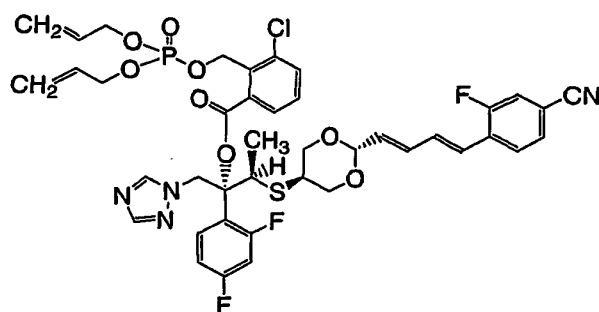
(3) で得たジアリル=2-クロロ-6-(ヒドロキシメチル)ベンジル=ホスファート (2.62 g, 7.88 mmol) のアセトン (25 ml) 溶液を 0°C に冷却し、Jones 試薬 (無水クロム酸 (5.34 g) と濃硫酸 (4.6 ml) の混合物を水で全量が 20 ml
10 になるように希釈したもの; 12 ml, 約 32 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、2-プロパノール (1 ml) を加え反応を停止した。不溶物を濾別した後、溶媒を減圧下濃縮し油状の残留物を得た。これを真空ポンプでよく乾燥した後、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン (1:10~1:1) 混合溶媒で溶出して、標記化合物
15 2.065 g (収率 76%) を淡褐色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4.50-4.62 (4H, m), 5.23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.34 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5.64 (2H, dd, $J=7, 2$ Hz), 5.91 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.39 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8$ Hz)

20 I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2951, 1727, 1267, 1025

マススペクトル m/z (FAB): 347 ($M^+ + 1$).

(5) (1R, 2R) - 2- [[トランス-2- [(1E, 3E) - 4- (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ-5-イル] チオ] - 1- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1- [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-クロロベンゾアート
25



(4) で得た 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3
 クロロ安息香酸 (936.1 mg, 2.7 mmol) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を 0℃
 に冷却し N, N - ジメチルホルムアミド (15 μ l) 及び塩化オキサリル (1.71 g,
 5 13.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、実施例 1 - (12)
 と同様の方法で処理することにより、粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホス
 ホリル] オキシメチル] - 3 - クロロベンゾイル = クロリドを得た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス - 5 - [(1R, 2
 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3
 10 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ], - 1, 3 -
 ジオキサソ - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリ
 ル (976.7 mg, 1.80 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 78.5
 mg, 1.8 mmol)、及び、上で得た粗製の 2 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル]
 オキシメチル] - 3 - クロロベンゾイル = クロリドを、テトラヒドロフラン (10
 15 ml) 中、実施例 1 - (12) と同様の方法で反応させ処理することにより、抽出
 後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。これを、シリカゲル 100 g を用い
 るカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 ~ 5 : 1)
 混合溶媒で溶出して、標記化合物 1136 mg (収率 72%) を淡黄色のアモルファス
 状固体として得た。

20 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.44 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.02 (1H,
 tt, $J=11, 5$ Hz), 3.45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.00 (1H,
 q, $J=7$ Hz), 4.07 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.18 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz),

4.45-4.58 (4H, m), 4.96 (1H, d, J=4 Hz), 5.20 (2H, br d, J=10 Hz), 5.31 (2H, br d, J=17 Hz), 5.45 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.51 (1H, d, J=15 Hz), 5.56 (1H, dd, J=10, 6 Hz), 5.59 (1H, dd, J=10, 6 Hz), 5.82 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.85-5.94 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.95 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.87-7.03 (2H, m), 7.32-7.50 (5H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.94 (1H, s), 8.00 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl₃, cm⁻¹: 2233, 1732, 1504, 1276, 1140, 1019, 991
 マススペクトル m/z (FAB): 871 (M⁺+1).

(6) ジソジウム=6-クロロ-2-[[[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロポキシ]カルボニル]ベンジル=ホスファート (標記目的化合物)

(5) で得た (1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサ-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-3-クロロベンゾアート (598.8 mg, 0.69 mmol) を、実施例 1-(13) と同様の方法を用いて、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (24.1 mg, 0.034 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (429.9 mg, 1.51 mmol) と反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 30 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4:6 ~ 3:7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 174.8 mg (収率 30%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.52 (1H, t, J=11 Hz), 4.00-4.06 (2H, m), 4.14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz), 5.35 (1H, dd,

J=11, 4 Hz), 5.42 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5.53 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.67 (1H, d, J=15 Hz), 5.83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=15 Hz), 7.00-7.16 (3H, m), 7.38 (1H, t, J=8 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.62-7.71 (3H, m), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.63 (1H, s)

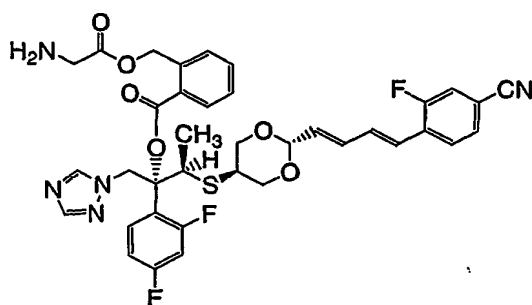
5 IR スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2231, 1732, 1615, 1503, 1275, 1257, 1142, 1105, 1048, 974

マススペクトル m/z (FAB): 835 ($M^+ + 1$)

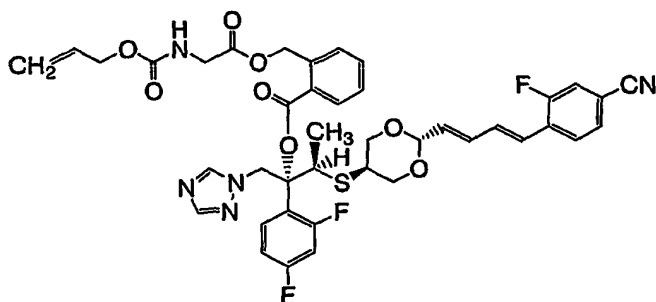
比旋光度 $[\alpha]_D^{25} +7.7^\circ$ ($c=1.20$, MeOH)。

10 (実施例 28)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
- 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ
- 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [(2-アミノアセトキシ) メチル] ベンゾアート (例示番号 5-2)



(1) (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-
シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ
- 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-
1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[2 - (アリ
20 ルオキシカルボニルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート



N-（アリルオキシカルボニル）グリシン（Chem. Pharm. Bull., 48 巻, 716
 頁（2000）に記載；600 mg, 3.77 mmol）のジクロロメタン（15 ml）溶液を 0℃
 に冷却し、N, N-ジメチルホルムアミド（0.03 ml）と塩化オキサリル（0.6 g,
 4.7 mmol）を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下
 5 溶媒を留去し、粗製の 2-（アリルオキシカルボニルアミノ）アセチル＝クロリ
 ドを得た。

実施例 17-（4）で得た（1R, 2R）-2-[[トランス-2-[(1E,
 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]
 -1,3-ジオキサネ-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)
 10 -1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2
 -（ヒドロキシメチル）ベンゾアート（800 mg, 1.18 mmol）のジクロロメタン
 （20 ml）溶液を 0℃に冷却し、4-（N,N-ジメチルアミノ）ピリジン（366.5
 mg, 3 mmol）及び上で得た粗製の 2-（アリルオキシカルボニルアミノ）アセチ
 15 ル＝クロリドを加えた。混合物を同温で 1 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希
 釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水で順に洗浄した。溶媒を減圧
 下で留去し、得られた残留物を、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラ
 フィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（3：2）混合溶媒で溶出し、標記化合物
 777.0 mg（収率 80%）を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CDCl₃）δ ppm：1.47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.06 (1H,
 20 tt, J=11, 5 Hz), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.03-4.10
 (3H, m), 4.13-4.21 (2H, m), 4.59 (2H, d, J=5 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.21
 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5.30 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5.46-5.56 (3H, m), 5.60

(1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 5.87-5.96 (1H, m), 6.57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.54-7.62 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.96 (1H, s)

- 5 I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1724, 1504, 1274, 1258, 1140, 1051
マスペクトル m/z (ESI): 818 ($M^+ + 1$).

(2) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [(2-アミノアセトキシ) メチル] ベンゾアート (標記目的化合物)

10

(1) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [(2-ア-
15 リルオキシカルボニルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (366.9 mg, 0.449 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、室温下ビス(トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (15.7 mg, 0.022 mmol) を加え、水素化トリブチルスズ (156.8 mg, 0.54 mmol) を滴下した。反応液を室温で 30 分間攪拌した後、濃縮し、得られた油状の残留物をシリカゲル 10 g を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-メタノール混合溶媒 (4:1) で溶出し、標記目的化合物 282.5 mg (収率 86%) を、無色のアモルファス状固体として得た。

20

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (2H, s), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.47-5.57 (4H, m), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.34 (1H, d, J=10 Hz), 7.39-7.46 (3H, m),

25

7.53-7.59 (3H, m), 7.81 (1H, d, J=8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973

マススペクトル m/z (ESI): 734 ($M^+ + 1$)

5 比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -5.2° ($c=1.11$, CHCl_3).

上で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [(2-アミノアセトキシ) メチル] ベンゾアート (219.0 mg, 0.299 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液; 67. μl , 0.27 mmol) を加え、混合物を 0°C で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して標記目的化合物の塩酸塩 230 mg (収率: 定量的) を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, d, J=7 Hz), 3.03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=12 Hz), 3.52 (1H, t, J=12 Hz), 3.93 (2H, s), 4.05 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.38 (1H, d, J=14 Hz), 5.42 (1H, d, J=14 Hz), 5.51 (1H, d, J=14 Hz), 5.67 (1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.72 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.37-7.43 (3H, m), 20 7.52-7.58 (3H, m), 7.85 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7 Hz), 8.09 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973

マススペクトル m/z (FAB): 734 [M^+ (遊離塩基)+1]

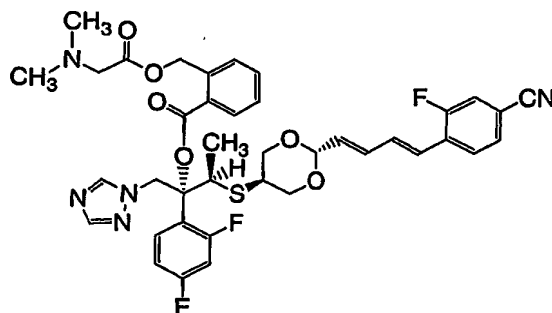
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -16.1° ($c=1.13$, CHCl_3).

25

(実施例 29)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5

－イル] チオ] － 1 － (2 , 4 －ジフルオロフェニル) － 1 － [(1 H － 1 , 2 , 4 －トリアゾール－ 1 －イル) メチル] プロピル＝ 2 － [[2 － (N , N －ジメチルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (例示番号 5A-2)



実施例 17 － (4) で得た (1 R , 2 R) － 2 － [[トランス－ 2 － [(1 E , 3 E) － 4 － (4 －シアノ－ 2 －フルオロフェニル) － 1 , 3 －ブタジエニル] － 1 , 3 －ジオキサン－ 5 －イル] チオ] － 1 － (2 , 4 －ジフルオロフェニル) － 1 － [(1 H － 1 , 2 , 4 －トリアゾール－ 1 －イル) メチル] プロピル＝ 2
 5 (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (640.7 mg, 0.95 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、 4 － (N , N －ジメチルアミノ) ピリジン (254.5
 10 mg, 2.1 mmol)、 N , N －ジメチルグリシン (117.2 mg, 1.14 mmol)、及び 2 －クロロ－ 1 , 3 －ジメチルイミダゾリニウム＝クロリド (256.1 mg, 1.52 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液と飽和食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、
 15 酢酸エチル－メタノール (100 : 3) 混合溶媒で溶出し、標記化合物と 1 , 3 －ジメチル－ 2 －イミダゾリジノンの混合物を得た。これをリサイクル分取 HPLC [LC － 908 ; 日本分析工業製 ; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒 , クロロホルム] を用いて分離し、標記目的化合物 368.1 mg (収率 51 %) を無色
 20 のアモルファスの固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.79 (6H, s), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.27 (2H, s), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53

- 232 -

(1H, t, J=11 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=5 Hz), 5.48 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.51 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.96 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.38-7.42 (2H, m), 7.44 (1H, td, J=9, 7 Hz), 7.52-7.61 (3H, m), 7.79 (1H, d, J=7 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1052, 973

マスペクトル m/z (ESI): 762 ($M^+ + 1$).

10 上で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[2 - (N, N - ジメチルアミノ) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (215.0 mg, 0.28 mmol)

15 の酢酸エチル (5 ml) 溶液に、塩化水素 (4 N 酢酸エチル溶液; 66 μ l, 0.27 mmol) を加え、混合物を 0 $^{\circ}\text{C}$ で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記目的化合物 230 mg (収率: 定量的) を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.60 (6H, s), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.48-3.57 (4H, m), 4.03 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.22 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.45-5.53 (3H, m), 5.58 (1H, d, J=14 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-7.00 (3H, m), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.52-7.63 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=9 Hz), 7.90 (1H, s), 7.96 (1H, s)

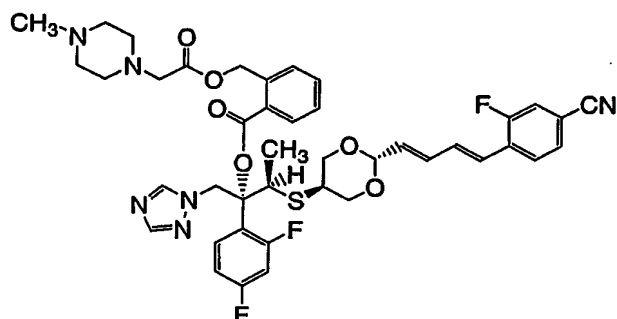
25 I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973

マスペクトル m/z (ESI): 762 [M^+ (遊離塩基)+1]

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.1° ($c=1.07$, CHCl_3).

(実施例 30)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
- 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
5 -イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[2 - (4-メチル-1
-ピペラジニル) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (例示番号 5A-9)



実施例 17 - (4) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E,
3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]
10 - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル)
- 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2
- (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (1.104 g, 1.63 mmol) のジクロロメタン
(25 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (299.1
mg, 2.45 mmol)、2 - (4-メチル-1-ピペラジニル) 酢酸 (J. Med. Chem., 43
15 巻, 1493 頁 (2000 年) に記載; 387.3 mg, 2.45 mmol)、及び 1-エチル-3-
[3 - (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (625.5 mg, 3.26
mmol) を加えた。反応液を室温で 4 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、
有機層を水と飽和食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留
物をシリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-
20 メタノール (4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記目的化合物と 4 - (N, N-ジメ
チルアミノ) ピリジンの混合物を得た。この混合物をリサイクル分取 HPLC [L
C-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm)

と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] を用いて分離し、標記目的化合物 865.2 mg (収率 65%) を無色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.29 (3H, s), 2.4-2.5 (4H, br s), 2.6-2.7 (4H, br s), 3.05 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3.31 (2H, s), 3.50 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=12$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.45-5.55 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.93 (1H, dd, $J=16$, 10 Hz), 6.88-7.00 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J=11$, 1 Hz), 7.27-7.46 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1051, 1140, 973

マスマスペクトル m/z (FAB) : 817 ($M^+ + 1$)

15 比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +0.4^\circ$ ($c=0.99$, CHCl_3)。

上で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキササン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (280 mg, 0.343 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、塩化水素 (4 N 酢酸エチル溶液 ; 95 μl , 0.38 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の 1 塩酸塩 298 mg (収率 : 定量的) を淡黄色アモルファス状の固体として得た。

25 NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ ppm : 1.43 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 2.87 (3H, s), 2.8-3.4 (8H, br), 3.04 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.06 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.04-4.08 (2H, m), 4.17 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 5.20 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.46 (1H, d, $J=14$ Hz),

5.53 (1H, d, J=14 Hz), 5.58 (2H, s), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.79 (1H, d, J=16 Hz), 7.01-7.11 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.46 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7.50-7.61 (3H, m), 7.63 (1H, qd, J=7, 1 Hz), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7.95 (1H, s),
 5 8.34 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1050, 973

マスペクトル m/z (FAB): 817 [M^+ (遊離塩基)+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -1.9° ($c=0.97$, CHCl_3).

10 更に、上で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル]チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アセトキシ] メチル] ベンゾアート (338.5 mg,
 15 0.41 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、塩化水素 (4 N 酢酸エチル溶液; 207 μl , 0.83 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の 2 塩酸塩 354 mg (収率: 定量的) を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

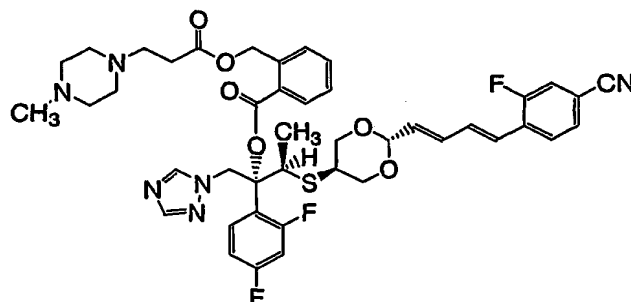
NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.76
 20 (3H, s), 2.82-2.92 (2H, br), 2.99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.06-3.16 (4H, br), 3.41 (2H, br d, J=15 Hz), 3.46 (1H, t, J=11 Hz), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.65-3.75 (2H, br), 3.79 (1H, q, J=7 Hz), 3.96 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.07 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.39 (1H, d, J=13 Hz), 5.40 (1H, d, J=14 Hz), 5.49 (1H, d, J=13 Hz), 5.56 (1H, d, J=14 Hz), 5.88 (1H,
 25 dd, J=15, 5 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.82 (1H, d, J=16 Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.31-7.37 (1H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.55 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.60 (1H, d, J=7 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 7.84-7.89 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.44 (1H, s)

マススペクトル m/z (FAB) : 817 [M^+ (遊離塩基)+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -3.1° ($c=1.87$, $CHCl_3$).

(実施例 31)

- 5 (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
- 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
- イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[3 - (4-メチルー
1-ピペラジニル) プロピオン] オキシメチル] ベンゾアート (例示番号 5A-
10 19)



- 実施例 17 - (4) で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E,
3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル]
- 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル)
- 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2
15 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (993.3 mg, 1.47 mmol) のジクロロメタ
ン (20 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (358.7
mg, 2.94 mmol)、3 - (4-メチルー1-ピペラジニル) プロピオン酸 (J. Med.
Chem., 43 巻, 1493 頁 (2000 年) に記載 ; 454.8 mg, 2.64 mmol)、及び 1-エ
チルー 3 - [3 - (N, N-ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (619.0
20 mg, 3.23 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、ジクロロメタン
で希釈し、有機層を水と飽和食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得
られた残留物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、

酢酸エチル-メタノール(4:1)混合溶媒で溶出し、標記目的化合物と4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジンの混合物を得た。この混合物を、更にシリカゲル50gを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(4:1)混合溶媒で溶出し、標記目的化合物576.1mg(収率47%)を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.3-2.5 (4H, br), 2.28 (3H, s), 2.4-2.6 (4H, br), 2.61 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.75 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.04-4.20 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.43-5.56 (4H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.32-7.46 (4H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.94 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1615, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973

マススペクトル m/z (ESI) : 831 ($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -1.4° ($c=0.91$, CHCl_3)。

上で得た(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキササン-5-イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-[[3-(4-メチル-1-ピペラジニル)プロピオニル]オキシメチル]ベンゾアート(288.9mg, 0.35mmol)の酢酸エチル(5ml)溶液を0℃に冷却し、塩化水素(4N酢酸エチル溶液; 87 μl , 0.35mmol)を加え、混合物を0℃で5分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の1塩酸塩289.5mg(収率95%)を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.47 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.68 (6H, br), 2.90 (9H, br), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.03 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.15 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4.19

(1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.44-5.57 (4H, m), 5.84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.89-6.95 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.47 (3H, m), 7.55-7.62 (3H, m), 7.85 (1H, d, J=8 Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1614, 1503, 1273, 1257, 1139, 1050, 973

マスマスペクトル m/z (ESI): 831 [M^+ (遊離塩基)+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -4.2° (c=1.08, CHCl_3).

- 10 更に、上で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5-イル]チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル = 2 - [[3 - (4-メチル-1-ピペラジニル)プロピオニル]オキシメチル]ベンゾアート (260 mg, 0.31 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0°C に冷却し、塩化水素 (4N 酢酸エチル溶液; 156 μl , 0.63 mmol) を加え、混合物を 0°C で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の 2 塩酸塩 277 mg (収率 98%) を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

- 15 NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.35 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.76 (4H, br), 2.98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.38 (12H, br), 3.43 (1H, t, J=11 Hz), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.80 (1H, q, J=7 Hz), 3.95 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.37 (1H, d, J=15 Hz), 5.40 (1H, d, J=14 Hz), 5.46 (1H, d, J=14 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.56 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.82 (1H, d, J=16 Hz), 20 7.16-7.20 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33-7.39 (1H, m), 7.50-7.59 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8 Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 7.83-7.89 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.43 (1H, s)

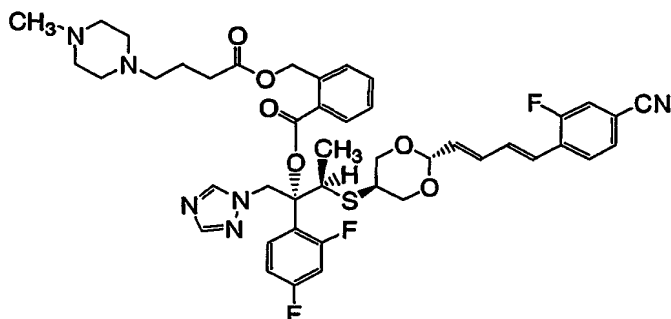
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1615, 1503, 1273, 1257, 1139,

1050, 972

マスペクトル m/z (ESI): 831 [M (遊離塩基) $^{+1}$]比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -5.3° ($c=1.07$, CHCl_3).

5 (実施例 3 2)

(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ
- 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5
- イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2,
4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[4 - (4 - メチルー
10 1 - ピペラジニル) ブチリル] オキシメチル] ベンゾアート (例示番号 5A-29)



実施例 1 7 - (4) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E,
3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル]
- 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)
- 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 2
15 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (1.07 g, 1.58 mmol) のジクロロメタン
(20 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (386.1
mg, 3.16 mmol)、4 - (4 - メチルー1 - ピペラジニル) ブタン酸 (J. Med. Chem.,
43 巻, 1493 頁 (2000 年) に記載; 529.5 mg, 2.84 mmol)、及び 1 - エチルー3
- [3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (666.8 mg, 3.48
20 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈し、
有機層を水と飽和食塩水で順に洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留
物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル

メタノール（４：１）混合溶媒で溶出し、標記目的化合物と４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジンの混合物を得た。この混合物をリサイクル分取 HPLC [LC-908；日本分析工業製；GPC カラム JAIGEL-1H（20 mm i.d. × 600 mm）と JAIGEL-2H（20 mm i.d. × 600 mm）を直列につないで使用；溶媒，クロロホルム] を用いて分離し、標記目的化合物 901.1 mg（収率 67%）を無色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.85 (2H, quint., $J=7$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.3-2.6 (8H, br), 2.37 (2H, t, $J=7$ Hz), 2.45 (2H, t, $J=7$ Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.10-4.20 (2H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30-5.56 (4H, m), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.88-7.00 (3H, m), 7.34 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.52-7.60 (3H, m), 7.79 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.95 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1503, 1357, 1257, 1139, 1051, 973

マスマスペクトル m/z (ESI) : 845 ($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -1.8^\circ$ ($c=1.06$, CHCl_3)。

上で得た（１Ｒ，２Ｒ）－２－[[トランス－２－[(１Ｅ，３Ｅ)－４－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－１，３－ブタジエニル]－１，３－ジオキサン－５－イル]チオ]－１－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－[(１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル)メチル]プロピル＝２－[[４－（４－メチル－１－ピペラジニル)ブチリル]オキシメチル]ベンゾアート(290.5 mg, 0.34 mmol) の酢酸エチル（5 ml）溶液を 0℃ に冷却し、塩化水素（４ N 酢酸エチル溶液；86 μ l, 0.35 mmol）を加え、混合物を 0℃ で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の 1 塩酸塩 305.1 mg（収率：定量的）を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル（400 MHz, CDCl_3 ） δ ppm : 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1.90 (2H,

br), 2.47 (2H, t, J=7 Hz), 2.6-2.8 (13H, br d), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz),
 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.15
 (1H, m), 4.18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.44 (1H, d,
 J=14 Hz), 5.46-5.53 (2H, m), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4
 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.89-6.93 (2H, m),
 6.94 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.40-7.47 (3H, m),
 7.54-7.62 (3H, m), 7.84 (1H, d, J=7 Hz), 7.89 (1H, s), 7.97 (1H, s)

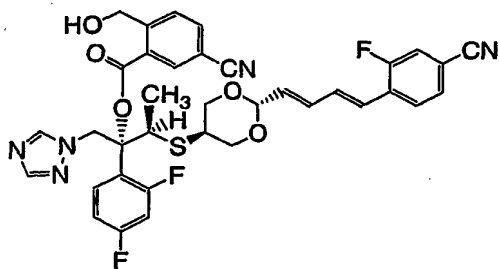
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1503, 1274, 1256, 1139, 1051,
 973

10 マススペクトル m/z (ESI): 845 $[M(\text{遊離塩基})^+ + 1]$

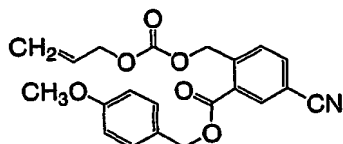
比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -4.5° ($c=0.89$, CHCl_3).

(実施例 33)

(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ
 15 -2-フルオロフェニル)-1,3-ブタジエニル]-1,3-ジオキサネ-5-
 -イル]チオ]-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1,2,
 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル-5-シアノ-2-(ヒドロキシ
 シメチル)ベンゾアート (例示番号 5A-75)



(1) 4-メトキシベンジル=2-[(アリルオキシカルボニル)オキシメチル]
 20 -5-シアノベンゾアート



- 実施例 5 - (2) で得た 1 - オキソ - 1, 3 - ジヒドロイソベンゾフラン - 6 - カルボニトリル (3.01 g, 18.9 mmol) をテトラヒドロフラン - メタノール (3 : 1) 混合溶媒 (200 ml) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (1.004N ; 17.4 ml, 17.4 mmol) を 10 分間かけて室温で加えた。この混合物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を真空ポンプでよく乾燥した。得られた固体を N, N - ジメチルホルムアミド (40 ml) に溶解し、4 - メトキシベンジル = クロリド (2.96 g, 18.9 mmol) を加えた。混合物を 70 - 80℃ で 1 時間加熱した。混合物を 0℃ に冷却した後、ジクロロメタン (40 ml) を加え、更に 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン (5.78 g, 47.3 mmol) とクロロギ酸ア
- 10 リル (4.56 g, 37.9 mmol) を加え、混合物を同温で 30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水でそれぞれ洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン - 酢酸エチル (3 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 3.11 g (収率 43%) を無色油状物として得た。
- 15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.83 (3H, s), 4.67 (2H, br d, $J=6$ Hz), 5.31 (2H, s), 5.31 (1H, d, $J=10$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5.66 (2H, s), 5.96 (1H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=1$ Hz)
- 20 IR スペクトル ν_{max} (CHCl_3) cm^{-1} : 2236, 1725, 1296, 1256
- マススペクトル m/z (FAB) : 381 (M^+)。

(2) 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノ安息香酸

- (1) で得た 4 - メトキシベンジル = 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート (3 g, 7.9 mmol) とアニソール (3.5 g)
- 25 の混合物を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加えた。混合物を室温

で 15 分間攪拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を、シリカゲル 35g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン-酢酸エチル (1 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.95 g (収率 95%) を、融点 81-83°C を有する無色固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.70 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5.32 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.41 (1H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.71 (2H, s), 5.97 (1H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7.89 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.90 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 8.44 (1H, d, $J=1$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2236, 1754, 1700, 1278, 1251

- 10 マススペクトル m/z (FAB) : 262 ($M^+ + 1$)。

(3) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアート

- 15 (2) で得た 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノ安息香酸 (1.6 g, 6.12 mmol) をジクロロメタン (40 ml) に溶解し、N, N - ジメチルホルムアミド (0.05 ml) と塩化オキサリル (2 g) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 2 - [(ア
20 リルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノベンゾイル = クロリドを得た。

- 参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 -
25 ジオキサ - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (2.56 g, 4.7 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション ; 246.7 mg, 5.65 mmol)、及び上で得た粗製の 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノベンゾイル = クロリドを用いて、以下、実施例 13 - (2)

と同様に行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 ~ 4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物と原料 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-1 - メチル-3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン-2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリルの混合物 2.67 g を得た。目的化合物の割合は約 8 割だった。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃, 目的化合物のシグナルのみ選択) δ ppm: 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.10-4.19 (2H, m), 4.67 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.31 (1H, br d, J=10 Hz), 5.29 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5.49 (2H, s), 5.55 (1H, d, J=14 Hz), 5.62 (1H, d, J=14 Hz), 5.87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5.95 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6.58 (1H, d, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=15 Hz), 6.90-6.96 (3H, m), 7.32-7.60 (3H, m), 7.77 (1H, t, J=9 Hz), 7.87 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=1 Hz)

マスマスペクトル m/z (FAB): 786 ($M^+ + 1$)。

(4) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 5 - シアノ-2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (標記目的化合物)

(3) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [(アリルオキシカルボニル) オキシメチル] - 5 - シアノベンゾアートと 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-1 - メチル-3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 -

イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエ
 ニル] - 3 - フルオロベンゾニトリルの混合物 (583.2 mg; 成分比約 8 : 2)、
 ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (13 mg)、及び水素化トリ
 プチルスズ (184 mg, 0.63 mmol) を用いて、実施例 11 - (4) と以下同様に
 5 行なった。得られた粗生成物を、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラ
 フィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 ~ 4 : 0) 混合溶媒で溶出し、標
 記目的化合物 293.6 mg (収率 56%) を無色の非晶質の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.03 (1H,
 tt, $J=12, 5$ Hz), 3.09 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.55 (2H, t, $J=12$ Hz), 4.02 (1H, q,
 10 $J=7$ Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.91 (2H, t, $J=7$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.50
 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.51 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15, 5$ Hz), 6.58
 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.33 (1H,
 dd, $J=7, 1$ Hz), 7.37 (1H, td, $J=9, 6$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.77 (1H,
 d, $J=8$ Hz), 7.86-7.88 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, s)

15 IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2232, 1730, 1504, 1276, 1142, 1049

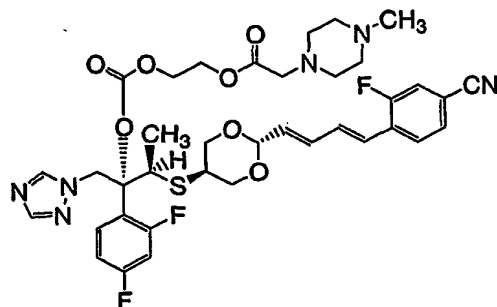
マスマスペクトル m/z (FAB): 702 ($M^+ + 1$)。

比旋光度 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -21.9^\circ$ ($c=0.98$, CHCl_3)。

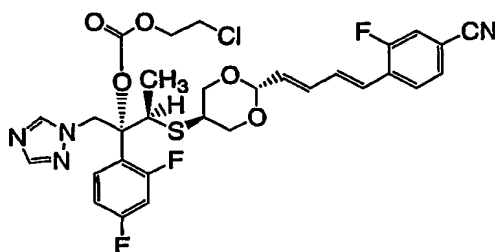
(実施例 34)

20 (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ
 - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5
 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2,
 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [(4 - メチル - 1 - ピ
 ペラジニル) アセトキシ] エチル = カルボナート (例示番号 4A-13)

- 246 -



(1) 2-クロロエチル = (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = カ
5 ルボナート



水素化カリウム (30% 鉱油ディスパーション ; 739 mg, 5.53 mmol) とテトラ
ヒドロフラン (8 ml) の混合物を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、参考例 1 で
述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス-5 - [(1R, 2R) - 2 - (2,
4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシー-1-メチル-3 - (1H-1, 2,
10 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサン-2-イル]
- 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (1.00 g, 1.84 mmol)
を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。混合物を 0℃ に冷却し、攪拌してい
る中へ、2-クロロエチル = クロロホルマー (315 mg, 2.21 mmol) と、テト
ラヒドロフラン (1.5 ml) の混合物を加えた。混合物を室温で 18 時間攪拌した。
15 冷却後、混合物を酢酸エチルと水に分配し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水
溶液の順に洗浄した。減圧下溶媒を留去して得られた油状の残留物を、カラムク
ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) 混合溶媒で溶出し、

標記化合物 1.06 g (収率 88%) を無色の油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.04 (1H, m), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.73 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.88 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.19 (1H, ddd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.32 (1H, ddd, $J=11, 4, 2$ Hz), 4.33-4.81 (2H, m), 4.98 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.86 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.72 (1H, d, $J=15$ Hz), 6.76-6.96 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=11, 2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.97 (1H, s)

10 マススペクトル m/z (FAB) : 649 ($M^+ + 1$)。

高分解能マススペクトル m/z (FAB ; ヨウ化ナトリウム水溶液添加) :

$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_4\text{ClF}_3\text{SNa}$ ($M^+ + \text{Na}$) として計算値 : 671.1318, 実測値 : 671.1329

(2) セシウム = 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) アセタート

2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) 酢酸 (J. Med. Chem., 43 巻, 1493
15 頁 (2000 年) に記載 ; 2.5 g, 16 mmol) の水 (30 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、炭酸セシウム (2.6 g, 7.9 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、標記化合物 4.49 g (収率 98%) を、淡黄色の固体として得た。

(3) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シ
20 アノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ
ン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1,
2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [(4 - メチル - 1
- ピペラジニル) アセトキシ] エチル = カルボナート (標記目的化合物)

(2) で得たセシウム = 2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) アセタート (939
25 mg, 6.0 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、攪拌している中へ、(1) で得た 2 - クロロエチル = (1 R, 2 R) - 2 - [[ト
ランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) -
1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2,

4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=カルボナート (700 mg, 1.1 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液、及び1,8-クラウン-6 (910 mg, 3.2 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間、40℃に昇温して3時間攪拌した。(1)と同様な方法で反応混合物を処理することにより得た油状の残留物を、リサイクル分取HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPCカラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム; 5サイクル] で精製して、標記目的化合物 568 mg (収率 68%) を淡黄色の油状物質として得た。

10 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.34 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, bs), 2.61 (4H, bs), 3.02 (1H, m), 3.24 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.27 (1H, d, $J=16$ Hz), 3.48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.49 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.85 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.17 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.27-4.44 (5H, m), 4.97 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.36 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.39 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.84 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=17$ Hz), 6.86-7.00 (3H, m), 7.33 (1H, dd, $J=10, 2$ Hz), 7.39-7.48 (2H, m), 7.57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7.95 (1H, s), 7.99 (1H, s)

マスマスペクトル m/z (FAB) : 771 (M^+1)

高分解能マスマスペクトル m/z (FAB) : $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{N}_6\text{F}_3\text{S}$ (M^+1) として計算値 : 771.2788, 20 実測値 : 771.2751。

上で得た化合物 (565 mg, 0.73 mmol) を酢酸エチル (12 ml) に溶かし、0℃に冷却し、攪拌している中へ、塩化水素 (4 N 酢酸エチル溶液; 183 μl , 0.73 mmol) を加えた。溶媒を減圧下留去して得た油状の残留物を0℃にて水 (18 ml) に溶解し、凍結乾燥して、標記目的化合物の塩酸塩 590 mg (収率 92%) を淡黄色の固体として得た。

25 NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.24 (3H, d, $J=7$ Hz), 2.25-3.20 (11H, m), 2.91 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 3.42 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.44 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.57 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.04 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.13 (1H,

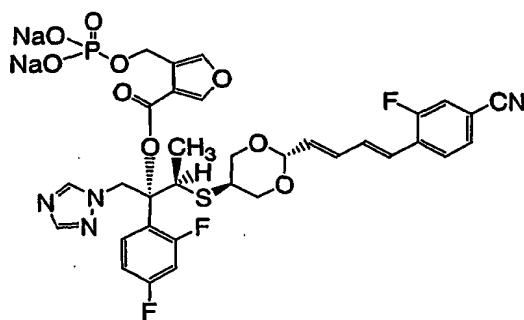
ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.28 (2H, t, $J=3$ Hz), 4.35 (2H, t, $J=3$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.27 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.45 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.82 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.33 (1H, ddd, $J=13, 6, 2$ Hz), 7.45-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J=8, 2$ Hz), 7.84-7.90 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.45 (1H, s), 9.71 (1H, bs)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1751, 1615, 1504

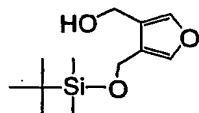
マスペクトル m/z (FAB): 771 ($M^+ + 1$).

(実施例 35)

10 ジソジウム = [4 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] カルボニル] - 3 - フリル] メチル = ホスファート (例示番号 5C-18 の二ナトリウム塩)



(1) [4 - [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 3 - フリル] メタノール



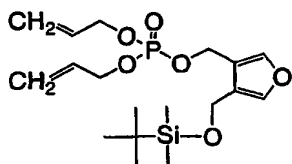
3, 4 - フランジメタノール (J. Org. Chem., 65 巻, 6153 頁 (2000 年) に

記載；3.4 g, 26.5 mmol) を、実施例 21-(2) と同様な方法で、テトラヒドロフラン (50 ml) 中、イミダゾール (1.80 g, 26.4 mmol) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (4.00 g, 26.5 mmol) と反応させ処理することにより、標記化合物と 3, 4-フランジメタノールと 3, 4-ビス [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] フランの混合物を得た。それを、シリカゲル 50 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 17 ~ 4 : 16) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 3.20 g (収率 50%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.125 (6H, s), 0.916 (9H, s), 3.177 (1H, t, $J=6$ Hz), 4.522 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.640 (2H, s), 7.317 (1H, s), 7.371 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 3449, 2956, 2931, 2859, 1471, 1258, 1040
 マススペクトル m/z (FAB) : 243 ($M^+ + 1$)。

(2) ジアリル = [4-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル] - 3-フリル] メチル = ホスファート



(1) で得た [4-[(tert-ブチルジメチルシリル)] - 3-フリル] メタノール (174 mg, 0.72 mmol) を、実施例 1-(10) と同様な方法で、ジクロロメタン (3 ml) 中、テトラゾール (61 mg, 0.87 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (265 mg, 1.08 mmol) 及び tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 135 mg, 1.2 mmol) と反応させた。抽出して得られた油状の残留物を、シリカゲル 5 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 273 mg (収率 93%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 0.083 (6H, s), 0.908 (9H, s), 4.55-4.55

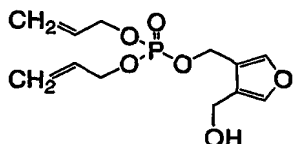
- 251 -

(4H, m), 4.627 (2H, s), 5.003 (2H, d, $J=8, 2$ Hz), 5.328 (2H, dd, $J=10.4, 1.2$ Hz), 5.340 (1H, dddd, $J=17, 1.5, 1.5, 1.2$ Hz), 5.912 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 7.328 (1H, s), 7.447 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2956, 2931, 1258, 1010

5 マススペクトル m/z (FAB): 403 ($M^+ + 1$).

(3) ジアリル = [4-(ヒドロキシメチル)-3-フリル] メチル=ホスファート



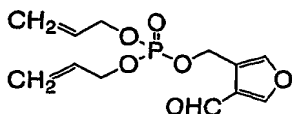
(2) で得たジアリル = [4-[(tert-ブチルジメチルシリル) オキシメチル]-3-フリル] メチル=ホスファートをテトラヒドロフラン (3 ml) に溶かし、
 10 氷冷下攪拌している中へ、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 N テトラヒドロフラン溶液; 1.34 ml, 1.34 mmol) と酢酸 (48 mg, 0.80 mmol) の混合物を加えた。混合物を室温にて 2 時間攪拌した後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物を、シリカゲル 5 g を用いたカラム
 15 クロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:2~1:0) 混合溶媒で溶出して、標記化合物 148 mg (収率 76%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3.168 (1H, t-like, $J=\text{ca. } 6$ Hz), 4.523 (4H, td, $J=7, 1.2$ Hz), 4.580 (2H, d, $J=6$ Hz), 5.050 (2H, d, $J=9.5$ Hz), 5.255 (2H, dd-like, $J=10, \text{ca. } 1.2$ Hz), 5.350 (2H, dt-like, $J=17, \text{ca. } 1.2$ Hz), 5.917
 20 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.414 (1H, s), 7.483 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} CHCl_3 , cm^{-1} : 3401, 1602, 1554, 1462, 1424, 1267, 1022

マススペクトル m/z (FAB): 289 ($M^+ + 1$).

(4) ジアリル = (4-ホルミル-3-フリル) メチル=ホスファート



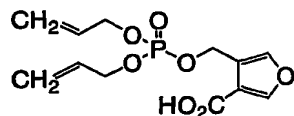
(3) で得たジアリル = [4 - (ヒドロキシメチル) - 3 - フリル] メチル = ホスファート (113 mg, 0.39 mmol) をジクロロメタン (2 ml) に溶かし、氷冷下、活性二酸化マンガン (0.52 g, 6.0 mmol) を加え、混合物を室温にて 8 時間攪拌した。混合物を終夜 (14 時間) 放置した後、活性二酸化マンガン (40 mg, 0.46 mmol) を追加した。混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した後、酢酸エチルで薄め、固体を吸引濾過で除いた。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた残留物を、シリカゲル 3 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 2 ~ 1 : 0) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 101 mg (収率 90%) を無色の油状物として得た。

- 10 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.569 (4H, dd-like, $J=7, 6$ Hz), 5.245 (2H, dd-like, $J=6, 1$ Hz), 5.259 (2H, dd-like, $J=11, 1$ Hz), 5.369 (2H, dd-like, $J=17, 1$ Hz), 5.943 (2H, d, $J=17, 11, 6$ Hz), 7.569 (1H, br s), 8.046 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 9.971 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1689, 1544, 1273, 1147, 1027

- 15 マススペクトル m/z (EI) : 287 ($M^+ + 1$)。

(5) 4 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3 - フル酸

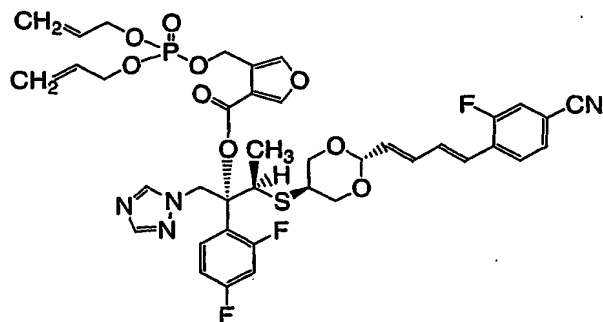


- (4) で得たジアリル = (4 - ホルミル - 3 - フリル) メチル = ホスファート (97 mg, 0.34 mmol) と 2 - メチル - 2 - ブテン (1.18 g, 19.9 ml) を *tert* - ブチルアルコール (2.70 ml) に溶かし、氷冷下にて攪拌している中へ、亜塩素酸ナトリウム (122 mg, 1.35 mmol) とリン酸二水素ナトリウム二水和物 (1.034 g, 6.76 mmol) を水 (1.2 ml) に溶かして作った溶液を加えた。混合物を自然に室温まで昇温させながら 2 時間攪拌した後、酢酸エチルと食塩水に分配し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物を、シリカゲル 2 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して、標記化合物 74 mg (収率 72%) を無色の油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.572 (4H, dd-like, $J=7, 6$ Hz), 5.25

(4H, d-like, $J=9$ Hz), 5.367 (2H, dd-like, $J=17, 1.4$ Hz), 5.940 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.533 (1H, d, $J=\text{ca. } 1.4$ Hz), 8.059 (1H, d, $J=\text{ca. } 1.7$ Hz)
 IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 1736, 1697, 1549, 1269, 1149, 1029
 マススペクトル m/z (EI): 303 ($M^+ + 1$).

- 5 (6) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-フロアート



- 10 (5) で得た 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-フル酸 (500 mg, 1.65 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、N, N-ジメチルホルムアミド (0.03 ml) と塩化オキサリル (0.7 g, 5.5 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-フロイル=クロリドを得た。
- 15

- 参考例 1 で述べる 4 - [(1E, 3E) - 4 - [トランス-5 - [[(1R, 2R) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] チオ] - 1, 3-ジオキサネ-2-イル] - 1, 3-ブタジエニル] - 3-フルオロベンゾニトリル (690.5 mg, 1.27 mmol)、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 66.5 mg, 1.52 mmol)、及び、上で得た粗製の 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-フロイル=クロリドを、実施例 13 - (2) と同様に反応
- 20

させ処理することにより、抽出後、標記化合物の粗製品を油状物として得た。それを、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 ~ 9 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 740.8 mg (収率 70%) を無色アモルファス状固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3.05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.53 (2H, t, $J=11$ Hz), 3.96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.22 (2H, m), 4.53 (4H, br t, $J=7$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5.10-5.18 (2H, m), 5.25 (2H, d, $J=10$ Hz), 5.35 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5.40 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5.47 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz),
 10 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.92 (2H, s)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2230, 1727, 1615, 1504, 1276, 1258, 1143, 1051, 1021, 973

- 15 マススペクトル m/z (FAB): 827 ($M^+ + 1$).

(7) ジソジウム = [4 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ]

- 20 カルボニル] - 3-フリル] メチル = ホスファート (標記目的化合物)

- (6) で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 4 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 3-フロアート (740 mg, 0.895 mmol)
 25 をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、窒素雰囲気下 0℃ で攪拌している中に、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (31 mg, 0.027 mmol) 及びピロリジン (1.27 g, 17.9 mmol) を加えた。混合物を室温に昇温し、1 時間攪

5 拌した後、トルエンで希釈し、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物を
 Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 30 g) を用いた逆相カラムクロマト
 グラフィーに付し、水-アセトニトリル (3 : 1 ~ 7 : 3) 混合溶媒で溶出した。
 集めたフラクションを濃縮し、得られた残留物を陽イオン交換樹脂 (Dowex
 10 50W-X8, ナトリウム型, 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製; 5 ml) に付
 し、水で溶出した。集めたフラクションを減圧下濃縮し、凍結乾燥することによ
 り、標記目的化合物 618.5 mg (収率 87%) を非晶質の無色固体として得た。

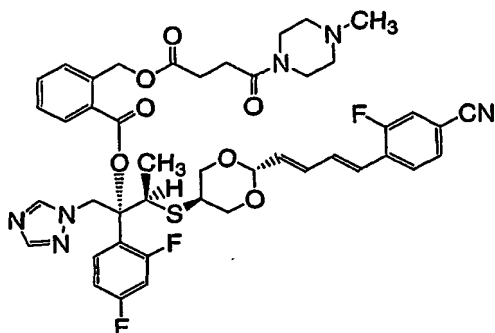
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1.38 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.07 (1H,
 tt, J=11, 5 Hz), 3.54 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.00 (1H,
 10 q, J=7 Hz), 4.16 (2H, dd, J=11, 5 Hz), 4.98 (1H, ddd, J=15, 6, 1 Hz), 5.03
 (1H, ddd, J=15, 6, 1 Hz), 5.05 (1H, d, J=4 Hz), 5.51 (2H, s), 5.88 (1H, dd,
 J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.79 (1H, d, J=15 Hz), 6.97-7.06
 (2H, m), 7.01 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.48-7.54 (3H, m), 7.69 (1H, q, J=2
 Hz), 7.78 (1H, t, J=8 Hz), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=1 Hz), 8.27 (1H,
 15 s)

IR スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 2231, 1726, 1615, 1503, 1143, 1101, 1052,
 975

マススペクトル m/z (ESI): 745 [M(非ナトリウム部分)+1]⁻。

20 (実施例 36)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
 - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5
 -イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 2 - [[4 - (4-メチルー
 25 1-ピペラジニル) - 4-オキソブチリル] オキシメチル] ベンゾアート (例示
 番号 5A-20)



実施例 17 で得られた (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - (ヒ
 5 ドロキシメチルキシメチル) ベンゾアート (1.11 g, 1.64 mmol) のジクロロメ
 タン (20 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジン
 (400.7 mg, 3.28 mmol)、4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソ
 ブタン酸 (Bioorg. Med. Chem., 8 巻, 2693 頁 (2000 年) に記載 ; 590.4 mg, 2.95
 mmol) 及び 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
 10 酸塩 (691.8 mg, 3.61 mmol) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、反応液をジクロ
 ロメタンで希釈し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄した。溶媒を減圧下で留
 去し得られた残留物を、シリカゲル 25 g を用いたカラムクロマトグラフィーに
 付し、酢酸エチル - メタノール (4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記目的化合物と
 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンの混合物 (約 1.4 g) を得た。この混合
 15 物のうち 0.95 g をリサイクル分取 HPLC [LC - 908 ; 日本分析工業製 ; GP
 C カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm)
 を直列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] を用いて分離し、標記目的化合物
 796.0 mg (収率 55%) を無色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.31 (3H,
 20 s), 2.36 (2H, t, J=5 Hz), 2.40 (2H, t, J=5 Hz), 2.65-2.68 (2H, m), 2.76-2.78
 (2H, m), 3.05 (1H, tt, J=11, 5, Hz), 3.48-3.56 (4H, m), 3.63 (2H, t, J=5
 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.18 (1H, ddd,

J=11, 5, 2, Hz), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.46 (1H, d, J=15 Hz), 5.47 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.56 (1H, d, J=8 Hz), 7.57-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, d, J=8 Hz), 7.90 (1H, s), 7.97 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1645, 1503, 1274, 1257, 1141, 1051

マスペクトル m/z (FAB): 859 ($M^+ + 1$).

10 上で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - [[4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 4 - オキソブチリル] オキシメチル] ベンゾア
15 ート (288.6 mg, 0.34 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、塩化水素 (4 mol/l 酢酸エチル溶液; 74 μ l, 0.30 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣を真空にて乾固して、標記化合物の 1 塩酸塩 296.6 mg (収率 99%) を薄黄色アモルファス状固体として得た。

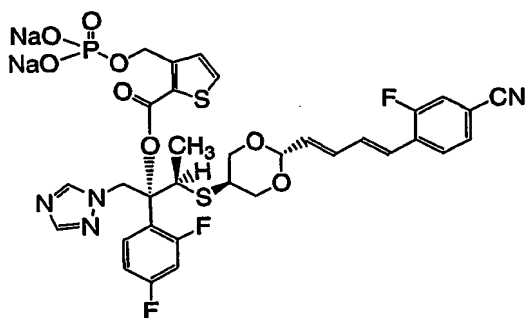
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.6-3.1 (13H, br), 3.05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.9-4.0 (2H, br), 4.00 (1H, q, J=7 Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.99 (1H, d, J=4 Hz), 5.41 (1H, d, J=14 Hz), 5.48 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5.55 (1H, d, J=15 Hz), 5.57 (1H, d, J=14 Hz), 5.84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6.57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.88-6.94 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.56-7.62 (3H, m), 7.86 (1H, d, J=7 Hz), 7.88 (1H, s), 7.99 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1652, 1503, 1419, 1274, 1257, 1140, 1051, 974

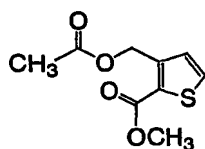
マスペクトル m/z (FAB) : 859 [M^+ (遊離塩基)+1]。

(実施例 37)

ジソジウム = [2 - [(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E)
5 - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1,
3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1
- [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロボキシ] カル
ボニル] - 3-チエニル] メチル = ホスファート (例示番号 5C-48 の二ナトリウ
ム塩)



10 (1) 3-(アセトキシメチル)-2-テン酸メチル



3-(プロモメチル)-2-テン酸メチル (Tetrahedron Lett., 22 巻、5097-5100
頁 (1981 年) に記載 ; 6.80 g, 28.9 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (80
ml) 溶液に酢酸ナトリウム (7.12 g, 86.8 mmol) を加えた。混合物を室温で一
昼夜攪拌した後、40℃で1時間半攪拌した。リン酸緩衝液 (pH 7, 100 ml) を加
え生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で3回洗浄した。溶媒を減圧下留去
し、得られた固体の残留物を、シリカゲル 150 g を用いたカラムクロマトグラフ
15 ーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (1 : 10 ~ 1 : 1) で溶出し、標記
化合物 4.89 g (収率 79%) を、融点 42-43℃を有する無色固体として得た。

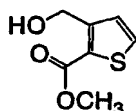
- 259 -

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 2.13 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.49 (2H, s), 7.14 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=5$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1742, 1707, 1439, 1416, 1353, 1261, 1249, 1229

5 マススペクトル m/z (EI) : 214 (M^+).

(2) 3-(ヒドロキシメチル)-2-テン酸メチル

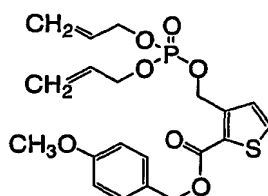


(1)で得た 3-(アセトキシメチル)-2-テン酸メチル (4.89 g, 22.8 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液に炭酸カリウム (157.7 mg, 1.14 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。リン酸緩衝液 (pH 7, 20 ml) を加え、メタノールを減圧下留去した。生成物を酢酸エチルで抽出した後、溶媒を減圧下留去した。得られた油状の残留物を、シリカゲル 90 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 3.94 g (収率 : 定量的) を、融点 35-36°C を有する針状結晶として得た。

15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.78 (1H, t, $J=7$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.84 (2H, d, $J=7$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=5$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 1710, 1536, 1438, 1417, 1269, 1080
マススペクトル m/z (EI) : 172 (M^+).

(3) 4-メトキシベンジル=3-[[ビス(アリルオキシ)ホスホリル]オキシメチル]-2-テノアート



20 (2)で得た 3-(ヒドロキシメチル)-2-テン酸メチル (3.03 g, 17.6 mmol) をテトラヒドロフラン (20 ml) -メタノール (5 ml) 混合溶媒に溶かし、水酸

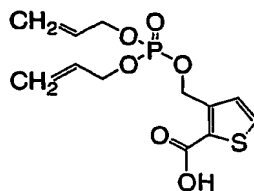
- 260 -

- 化ナトリウム (1.004 N 水溶液; 16.1 ml, 16.2 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌後、50℃ に昇温し更に 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し固体の残留物を得た。これを N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、4-メトキシベンジル=クロリド (2.75 g, 17.6 mmol) を加えた。混合物を 70℃ で
- 5 1 時間半攪拌した後、0℃ に冷却し、ジクロロメタン (30 ml) を加えた。テトラゾール (3.08 g, 44.0 mmol) 及びビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 6.47 g, 26.4 mmol) を加え、混合物を同温で 30 分間攪拌した後、メタノール (0.5 ml) を加え更に 5 分間攪拌した。tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; メルク製; 2.7 g, 24 mmol) を加え 30 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 3 回洗浄した後、溶媒を減圧留去し、得られた油状の残留物を、シリカゲル 100 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2~3:2) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 2.8 g (収
- 10 率 36%) を無色の油状物質として得た。

- NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.81 (3H, s), 4.55 (4H, t, $J=7$ Hz), 5.23-5.28 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.33-5.40 (2H, m), 5.47 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.92 (2H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.27 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.48 (1H, d, $J=5$ Hz)
- 20 IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1705, 1613, 1516, 1424, 1267, 1250, 1035, 989

マスマスペクトル m/z (FAB) : 439 ($M^+ + 1$)。

(4) 3- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 2-テン酸



(3) で得た 4-メトキシベンジル=3- [[ビス (アリルオキシ) ホスホリ

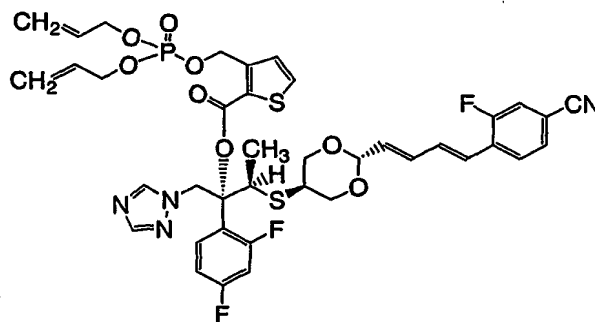
ル] オキシメチル] - 2 - テノアート (2.79 g, 6.36 mmol) とアニソール (4 g) の混合物を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (10 ml) を加えた。混合物を室温に昇温し 20 分間放置した後、トルエンを加え溶媒を減圧下留去した。油状の残留物を、シリカゲル 25g を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ジクロロメタン混合溶媒 (1 : 1) で溶出し、標記化合物 1.57 g (収率 78%) を油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.59 (4H, m), 5.26 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5.37 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5.53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5.94 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7.28 (1H, d, $J=5$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=5$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1679, 1543, 1432, 1273, 1033, 989

マスマスペクトル m/z (FAB) : 319 ($M^+ + 1$)。

(5) (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサノ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=3 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 2 - テノアート



(4) で得た 3 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 2 - テン酸 (533 mg, 1.68 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、N, N-ジメチルホルムアミド (0.02 ml) と塩化オキサリル (0.7 g) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した後、トルエンを加え減圧下溶媒を留去し、粗製の 3 - [[ビス(アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 2 - テノイル=クロリドを得

た。

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス - 5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサン - 2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (699.1 mg, 1.29 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (10 ml) 溶液を 0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 67.5 mg, 1.55 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。上で得た粗製の 3 - [[ビス (アリルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] - 2 - テノイル = クロリドの 1, 2 - ジメトキシエタン溶液 (2 ml) を加え、混合物を室温で 20 分間攪拌した後、0 °C に冷却し、リン酸緩衝液 (pH 7) を加えて反応を停止し、酢酸エチルで生成物を抽出した。得られた粗生成物を、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 : 2 ~ 5 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 520.6 mg (収率 48%) を薄黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.12 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 3.92 (1H, q, J=7 Hz), 4.19-4.28 (2H, m), 4.55-4.59 (4H, m), 5.02 (1H, d, J=4 Hz), 5.25 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5.34-5.48 (6H, m), 5.87 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 5.94 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6.59 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=15 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7.33 (1H, d, J=15 Hz), 7.33-7.35 (1H, m), 7.39-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=5 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.86 (1H, s), 7.91 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl₃ cm⁻¹ : 2233, 1711, 1616, 1504, 1420, 1276, 1259, 1140, 1035, 991

マススペクトル m/z (FAB) : 843 (M⁺+1)。

(6) ジソジウム = [2 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)

— 1 — [(1H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル) メチル] プロポキシ]
カルボニル] — 3 — チエニル] メチル=ホスファート(標記目的化合物)

(5) で得た (1R, 2R) — 2 — [[トランス—2 — [(1E, 3E) — 4 —
(4—シアノ—2—フルオロフェニル) — 1, 3—ブタジエニル] — 1, 3—ジ
5 オキサン—5—イル] チオ] — 1 — (2, 4—ジフルオロフェニル) — 1 — [(1
H—1, 2, 4—トリアゾール—1—イル) メチル] プロピル=3 — [[ビス(ア
リルオキシ) ホスホリル] オキシメチル] — 2—テノアート (500 mg, 0.593mmol)
のジクロロメタン (20 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、窒素雰囲気下、テトラキス(ト
リフェニルホスフィン) パラジウム (20.6 mg, 1.78×10^{-2} mmol) 及びピロリジ
10 ン (0.84 g, 11.9 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌後、トルエンを
加え、溶媒を減圧下留去した。得られた油状の残留物を Cosmosil 75 C₁₈-PREP
(ナカライテスク製; 35 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水
—アセトニトリル (3 : 1 ~ 7 : 3) 混合溶媒で溶出した。集めたフラクション
を濃縮し、得られた残留物を陽イオン交換樹脂 (Dowex 50W-X8, ナトリウム型, 1
15 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて調製; 8 ml) に付し、水で溶出した。集めた
フラクションを減圧下濃縮し、凍結乾燥することにより、標記目的化合物 335.6
mg (収率 70%) を非晶質の無色固体として得た。

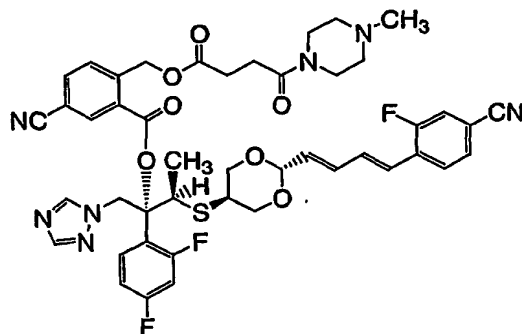
NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.41 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3.13 (1H,
tt, J=12, 5 Hz), 3.52 (1H, t, J=12 Hz), 3.57 (1H, t, J=12 Hz), 3.99 (1H,
20 q, J=7 Hz), 4.17-4.23 (2H, m), 5.05 (1H, d, J=4 Hz), 5.22 (1H, dd, J=16,
5 Hz), 5.27 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5.52 (1H, d, J=16 Hz), 5.56 (1H, d, J=16
Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.60 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.80 (1H, d,
J=16 Hz), 6.96-7.06 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.50-7.56 (3H, m),
7.59 (1H, d, J=5 Hz), 7.62 (1H, d, J=5 Hz), 7.79 (1H, t, J=8 Hz), 7.90 (1H,
25 s), 8.26 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1708, 1615, 1503, 1419, 1276, 1256,
1141, 1101, 1071, 1053, 975

マスマスペクトル m/z (FAB) : 807 (M⁺+1)。

(実施例 33)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ
- 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン-5
5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2,
4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=5-シアノ-2 - [[4 - (4-
-メチル-1-ピペラジニル) - 4-オキソブチリル] オキシメチル] ベンゾア
ート (例示番号 5A-105)



実施例 33 で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-
10 - ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=5-シア
ノ-2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (1.38 g, 1.97 mmol) のジクロロ
メタン (40 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジ
ン (481.3 mg, 3.94 mmol)、4 - (4-メチル-1-ピペラジニル) - 4-オキ
15 - ソブタン酸 (Bioorg. Med. Chem., 8 巻, 2693 頁 (2000 年) に記載 ; 708.0 mg,
3.54 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド
塩酸塩 (830.8 mg, 4.33 mmol) を加えた。反応液を同温で 2 時間攪拌後、ジク
ロロメタンで希釈し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄した。溶媒を減圧下で
20 - 留去し、得られた残留物を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィー
に付し、酢酸エチル-メタノール (4 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記目的化合

物と 4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピリジンの混合物 (成分比 6:1, 1.33 g) を得た。この混合物の一部 (790.8 mg) をリサイクル分取 HPLC [LC-908; 日本分析工業製; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直列につないで使用; 溶媒, クロロホルム] を用いて分離することにより、標記目的化合物 763.0 mg (収率 44%) を無色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.37 (2H, t, $J=5$ Hz), 2.30 (2H, t, $J=5$ Hz), 2.67-2.71 (2H, m), 2.77-2.80 (2H, m), 3.02 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3.50 (2H, t, $J=5$ Hz), 3.54 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.55 (1H, t, $J=12$ Hz), 3.63 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.14-4.19 (2H, m), 5.01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.46 (1H, dd, $J=15, 2$ Hz), 5.51 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.53 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.60 (1H, d, $J=15$ Hz), 5.87 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.90-6.96 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=16, 10$ Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2232, 1736, 1644, 1616, 1503, 1418, 1258, 1143

マスペクトル m/z (FAB): 884 ($M^+ + 1$)。

上で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサネ-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 5 - シアノ-2 - [[4 - (4 - メチル-1 - ピペラジニル) - 4 - オキシプロピリル] オキシメチル] ベンゾアート (264.3 mg, 0.30 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0°C に冷却し、塩化水素 (4 mol/l 酢酸エチル溶液; 68.8 μ l, 0.27 mmol) を加え、混合物を 0°C で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し乾固した後、水 (5 ml) に溶解し、凍結乾燥して、標記目的化合物の 1 塩酸塩 238.3 mg (収率 87%) を無色

アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ ppm : 1.42 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2.79 (4H, s), 2.82 (3H, s), 3.01 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3.08-3.12 (2H, br), 3.16-3.20 (2H, br), 3.47 (1H, t, J=11 Hz), 3.53 (1H, t, J=11 Hz), 3.76-
 5 3.86 (4H, br), 3.95 (1H, q, J=7 Hz), 4.02 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4.16 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5.01 (1H, d, J=5 Hz), 5.47 (1H, d, J=16 Hz), 5.58 (2H, s), 5.59 (2H, d, J=16 Hz), 5.88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.78 (1H, d, J=16 Hz), 7.08 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.02-7.12 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.58 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7.77 (1H, t, J=8 Hz),
 10 7.84 (1H, d, J=8 Hz), 7.97-7.99 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1 Hz), 8.44 (1H, s)

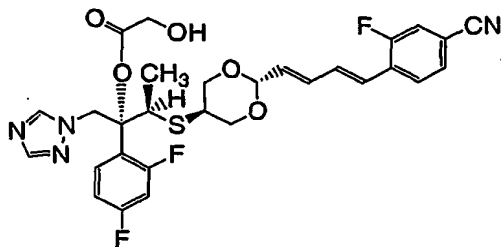
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 2232, 1734, 1653, 1503, 1419, 1275, 1256, 1144, 1051

マスマスペクトル m/z (FAB) : 884 [M⁺(遊離塩基)+1]。

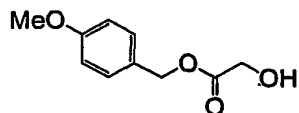
15

(実施例 39)

(1R, 2R) - 2 - [[トランス-2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロピル=2-ヒドロキシアセタート(例
 20 示番号 4A-1)



(1) 4-メトキシベンジル=2-ヒドロキシアセタート



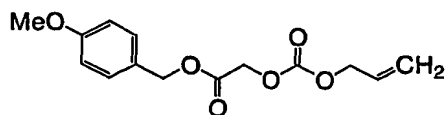
グリコール酸 (15.21 g, 0.2 mmol) を水 (20 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (16.8 g, 0.2 mmol) を加え、一晩放置した。溶媒を減圧留去後、残留物をよく乾燥し、粗製のグリコール酸ナトリウム塩 (19.62 g) を得た。このうち 13.5 g (0.138 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (70 ml) に溶解し 4-メトキシベンジル=クロリド (21.6 g, 0.138 mmol) を加え、混合物を 100℃ にて 1 時間攪拌した。混合物を室温に冷却後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄後溶媒を減圧下留去し、油状の残留物を得た。これをシリカゲル 200g を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (2 : 3) で溶出し、標記化合物 16.17 g (収率 60%) を無色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.82 (3H, s), 4.17 (2H, d, $J=5$ Hz), 5.17 (2H, s), 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J=9$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1738, 1613, 1516, 1253, 1175, 1085, 1035

マスマスペクトル m/z (EI) : 196 (M^+).

(2) 4-メトキシベンジル=2-(アリルオキシカルボニルオキシ)アセタート



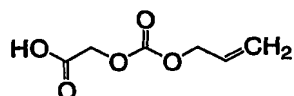
(1) で得た 4-メトキシベンジル=ヒドロキシアセタート (1.46 g, 7.4 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン (1.00 g, 8.2 mmol) 及びクロロギ酸アリル (0.99 g, 8.2 mmol) を加えた。混合物を室温に昇温後 1 時間攪拌し、反応を水で停止した。生成物をジクロロメタンで抽出後、溶媒を減圧下で留去し、油状の残留物を得た。これを、シリカゲル 40 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキ

サン (1 : 5) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 1.80 g (収率 86%) を薄褐色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 3.81 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.67 (2H, dd, $J=5$, 1 Hz), 5.15 (2H, s), 5.28 (1H, dt, $J=11$, 1 Hz), 5.38 (1H, dd, $J=18$, 1 Hz), 5.93 (1H, ddt, $J=18$, 11, 5 Hz), 6.89 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1752, 1614, 1516, 1299, 1282, 1255, 1175
 マススペクトル m/z (EI) : 280 (M^+).

(3) 2- (アリルオキシカルボニルオキシ) 酢酸



(2) で得た 4-メトキシベンジル=2- (アリルオキシカルボニルオキシ) アセタート (1.77 g, 6.3 mmol) とアニソール (2.0 g, 18.5 mmol) の混合物を 0℃ に冷却し、トリフルオロ酢酸 (9 ml) を加えた。混合物を室温で 20 分間放置後トルエン (8 ml) を加えて溶媒を減圧下留去し、揮発成分を除いた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え水層をヘキサンで 2 回洗浄し、次いで 2 N 塩酸水溶液を加え酢酸エチルで逆抽出した。溶媒を減圧下濃縮し粗製の標記化合物 1.00 g (収率定量的) を薄褐色油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.69 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.71 (2H, s), 5.30 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.40 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5.95 (1H, ddt, $J=17$, 11, 6 Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 1758, 1740, 1296, 1278, 1253,
 マススペクトル m/z (FAB) : 161 ($M^+ + 1$).

(4) 2- (アリルオキシカルボニルオキシ) アセチル=クロリド

(3) で得た 2- (アリルオキシカルボニルオキシ) 酢酸 (3.03 g, 18.9 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、塩化オキサリル (2.64 g, 20.8 mmol)、N, N-ジメチルホルムアミド (30 μ l) を加えて室温に昇温した。混合物を 30 分間攪拌後、溶媒を減圧下留去し得られた残留物を減圧下簡易蒸留

で精製することにより、標記化合物 3.04 g (収率 90%) を無色油状物として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 4.70 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.93 (2H, s), 5.32 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.40 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz)

5 (5) (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 2 - (アリルオキシカルボニルオキシ) アセタート

参考例 1 で述べる 4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ-1 - メチル-3 - (1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサソ-2 - イル] - 1, 3 - ブタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル (542.6 mg, 1.00 mmol) のテトラヒドロフラン (13 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (55% 鉱油ディスパーション; 104.7 mg, 2.40 mmol) を加え、市販の超音波洗浄機を用いて混合物に 30 分間超音波を照射した。混合物を超音波洗浄機からはずして 0℃ に冷却し、(4) で得た 2 - (アリルオキシカルボニルオキシ) アセチル=クロリド (392.9 mg, 2.20 mmol) を加えた。混合物を室温で 40 分間

15 20 攪拌後、水で反応を停止し生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去して得られた油状の残留物を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記化合物 109.6 mg (収率 16%) を淡黄色のアモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.37 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3.00 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.83 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.66 (2H, d, $J=2$ Hz), 4.69 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.30 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.32-5.41 (3H, m), 5.85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5.94 (1H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz),

6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.86–6.94 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7.34 (1H, d, J=10 Hz), 7.35–7.39 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=10 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.93 (1H, s), 8.04 (1H, s)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2231, 1754, 1504, 1419, 1277, 1188, 1141,

5 972

マススペクトル m/z (FAB): 685 ($M^+ + 1$).

(6) (1R, 2R) – 2 – [[トランス – 2 – [(1E, 3E) – 4 – (4 – シアノ – 2 – フルオロフェニル) – 1, 3 – ブタジエニル] – 1, 3 – ジオキサ – 5 – イル] チオ] – 1 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 1 – [(1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) メチル] プロピル = 2 – ヒドロキシアセター
10 ト (標記目的化合物)

(5) で得た (1R, 2R) – 2 – [[トランス – 2 – [(1E, 3E) – 4 – (4 – シアノ – 2 – フルオロフェニル) – 1, 3 – ブタジエニル] – 1, 3 – ジオキサ – 5 – イル] チオ] – 1 – (2, 4 – ジフルオロフェニル) – 1 – [(1H – 1, 2, 4 – トリアゾール – 1 – イル) メチル] プロピル = 2 – (アリルオキシカルボニルオキシ) アセタート (250.7 mg, 0.37 mmol) を、ジクロロメタン (5 ml) に溶かし、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (12.9 mg, 0.018 mmol) と水素化トリブチルスズ (106.5 mg, 0.366 mmol) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応液を、シリカゲル 30 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し酢酸エチル – ヘキサン (3 : 1) 混合溶媒で溶出し、標記
20 目的化合物 230.7 mg (収率定量的) を無色アモルファス状固体として得た。

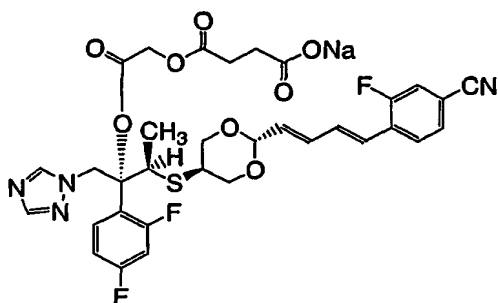
NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (2H, dd, J=7, 2 Hz), 2.53 (1H, t, J=5 Hz), 3.03 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.51 (2H, t, J=11 Hz), 3.90 (1H, q, J=7 Hz), 4.13–4.22 (3H, m), 4.27 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5.00 (1H, d, J=4 Hz),
25 5.35 (1H, d, J=15 Hz), 5.42 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5.85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz), 6.87–6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.31–7.37 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.92 (2H, s) I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 3433, 2231, 1757,

1615, 1503, 1419, 1276, 1141, 1100, 1051, 973

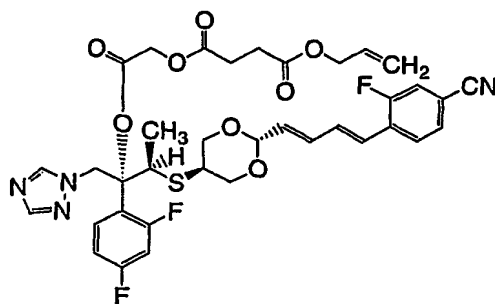
マススペクトル m/z (FAB): 601 ($M^+ + 1$).

(実施例 40).

- 5 ソジウム＝2－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサシラン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロボキシ]－2－オキソエチル＝スクシナート (例示番号 4A-2 のナトリウム塩)



- 10 (1) アリル＝2－[(1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3－ジオキサシラン－5－イル]チオ]－1－(2, 4－ジフルオロフェニル)－1－[(1H－1, 2, 4－トリアゾール－1－イル)メチル]プロボキシ]－2－オキソエチル＝スクシナート (例示番号 4A-2 の二ナトリウム塩)



- 15 実施例 39 で得た (1R, 2R)－2－[[トランス－2－[(1E, 3E)－4－(4－シアノ－2－フルオロフェニル)－1, 3－ブタジエニル]－1, 3

- ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 -
 [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル=2-ヒド
 ロキシアセタート (327.0 mg, 0.54 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を
 0℃に冷却し、トリエチルアミン (66.1 mg, 0.65 mmol)、及び、実施例 14-
 5 (1) で得たアリル=4-クロロ-4-オキソブチラート (115.4 mg, 0.65 mmol)
 を加え、同温で2時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、水、次いで飽和塩化
 ナトリウム水溶液で洗浄した。溶媒を減圧下留去して得られた油状の残留物をシ
 リカゲル 20 g を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ
 ン混合溶媒 (1 : 1) で溶出して標記目的化合物 311.8 mg (収率 77%) を薄褐色
 10 油状物質として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2.69-
 2.72 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.01 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.50 (1H, t,
 $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.81 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.13-4.20 (2H, m),
 4.60 (2H, d, $J=6$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=15$ Hz), 4.68 (1H, d, $J=15$ Hz), 4.99
 15 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.24 (1H, d, $J=11$ Hz), 5.32 (1H, d, $J=17$ Hz), 5.33 (1H,
 d, $J=15$ Hz), 5.38 (1H, dd, $J=15, 2$ Hz), 5.85 (1H, dd, $J=16, 5$ Hz), 5.91 (1H,
 ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=15$ Hz),
 6.85-6.95 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 7.35-7.40 (1H, m), 7.34 (1H,
 d, $J=10$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.03
 20 (1H, s)

IR スペクトル ν_{max} KBr cm^{-1} : 2231, 1741, 1615, 1504, 1419, 1276, 1145
 マススペクトル m/z (FAB) : 741 ($M^+ + 1$)。

(2) ソジウム=2-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-
 -4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1,
 25 3-ジオキサン-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 -
 - [(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロポキシ] - 2
 -オキソエチル=スクシナート (標記目的化合物)

(1) で得たアリル=2-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E,

3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 2 - オキソエチル = スクシナート (297.8 mg, 0.402 mmol)、ビス (トリフェニルホスフィン) ジクロロパラジウム (14.1 mg, 0.02 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (117.0 mg, 0.40 mmol) を用いて、実施例 1 - (13) と同様の方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物として得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製; 20 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水 - メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 100.0 mg (収率 34%) を無色の固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm : 1.35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.51 (2H, t, J=7 Hz), 2.71 (2H, t, J=7 Hz), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.57 (1H, t, J=11 Hz), 3.58 (1H, t, J=11 Hz), 3.78 (1H, d, J=7 Hz), 4.15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4.77-4.78 (2H, m), 5.11 (1H, d, J=5 Hz), 5.40 (1H, d, J=15 Hz), 5.51 (1H, d, J=15 Hz), 5.89 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6.63 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.83 (1H, d, J=16 Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.51-7.61 (3H, m), 7.81 (1H, t, J=8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.40 (1H, s)

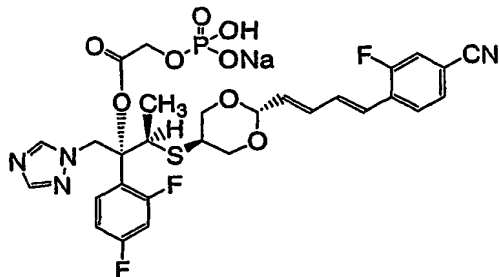
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹: 2231, 1747, 1614, 1598, 1503, 1419, 1385, 1143

マスマスペクトル m/z (FAB): 723 (M⁺+1)。

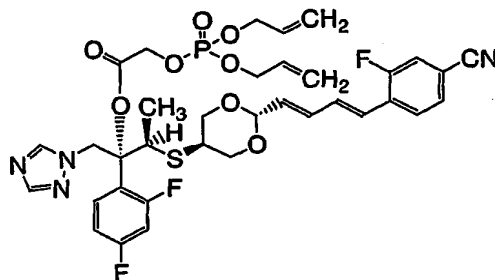
(実施例 41)

ソジウム = ヒドロゲン = 2 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボ

キシ] - 2 - オキソエチル = ホスファート (例示番号 4 A-2 のナトリウム塩)



(1) ジアリル = 2 - [(1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキササン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - 5 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロボキシ] - 2 - オキソエチル = ホスファート



実施例 39 で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキササン - 5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - 10 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) メチル] プロピル = 2 - ヒドロキシアセタート (343.2 mg, 0.571 mmol) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、テトラゾール (80.1 mg, 1.15 mmol)、ビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (Tetrahedron Lett., 30 巻, 4219 頁 (1989 年) に記載; 182.1 mg, 0.742 mmol) を加え混合物を同温で 20 分間攪拌した後、
15 - メタノール (0.1 ml) を加えた。さらに混合物を 5 分間攪拌した後、tert-ブチルヒドロペルオキシド (80% ジ-tert-ブチルペルオキシド溶液; 0.27 g, 2.4 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で 15 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液及びチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え混合物を 10 分間攪拌した後、生成物を酢酸エチルで抽出した。溶媒を減圧下留去後、得られた油状の残留物をシリカゲル 20 g を用いたシリカゲルクロマトグラフィーに付し酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒 (4 : 1) で溶出し、標記化合物 365.4 mg (収率 84%) を薄褐色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.36 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2.99 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3.50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.83 (1H, q, $J=7$ Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 4.56-4.71 (6H, m), 4.99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.25-5.40 (6H, m), 5.84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5.96 (2H, ddt, $J=17$, 11, 6 Hz), 6.58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 6.93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7.33 (1H, d, $J=10$ Hz), 7.35-7.39 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.01 (1H, s)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1772, 1616, 1504, 1277, 1259, 1140, 1041, 991

15 マススペクトル m/z (FAB) : 761 ($M^+ + 1$)。

(2) ソジウム=ヒドロゲン=2-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロボキシ]-2-オキソエチル=ホスファート (標記目的化合物)

(1) で得たジアリル=2-[(1R, 2R)-2-[[トランス-2-[(1E, 3E)-4-(4-シアノ-2-フルオロフェニル)-1, 3-ブタジエニル]-1, 3-ジオキサン-5-イル]チオ]-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-[(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル]プロボキシ]-2-オキソエチル=ホスファート (319.0 mg, 0.42 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (14.7 mg, 0.021 mmol)、及び水素化トリブチルスズ (292.9 mg, 1.01 mmol) を用いて、実施例 1-(13) と同様の方法で反応させ処理することにより、標記目的化合物の粗製品を油状物とし

- 276 -

て得た。これを Cosmosil 75 C₁₈-PREP (ナカライテスク製 ; 25 g) を用いた逆相カラムクロマトグラフィーに付し、水-メタノール (4 : 6 ~ 3 : 7) 混合溶媒で溶出した。得られたフラクションを濃縮し、凍結乾燥して、標記目的化合物 151.9 mg (収率 52%) を無色の固体として得た。

- 5 NMR スペクトル (400 MHz, D₂O) δ ppm : 1.21 (3H, d, J=7 Hz), 2.91 (1H, tt, J=12, 5 Hz) 3.50 (1H, t, J=12 Hz), 3.53 (1H, t, J=12 Hz), 3.64 (1H, q, J=7 Hz), 4.04-4.10 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 4.42 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 5.05 (1H, d, J=5 Hz), 5.21 (1H, d, J=15 Hz), 5.39 (1H, d, J=15 Hz), 5.73 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.51 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.86-6.98 (3H, m), 7.37-7.41 (3H, m), 7.59 (1H, t, J=8 Hz), 7.88 (1H, s), 8.27 (1H, s)
- 10

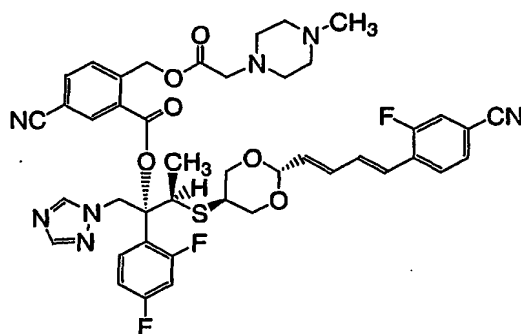
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm⁻¹ : 2231, 1755, 1615, 1503, 1418, 1385, 1277, 1140, 1050, 988, 976

マスペクトル m/z (FAB) : 703 (M⁺+1)。

15

(実施例 4 2)

- (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4-シアノ-2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサネ-5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) メチル] プロピル = 5-シアノ-2 - [[2 - (4-メチル-1-ピペラジニル) アセチル] オキシメチル] ベンゾアート (例示番号 5A-94)
- 20



実施例 33 で得た (1R, 2R) - 2 - [[トランス - 2 - [(1E, 3E) - 4 - (4-シアノ - 2-フルオロフェニル) - 1, 3-ブタジエニル] - 1, 3-ジオキサン - 5-イル] チオ] - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 -

5 [(1H-1, 2, 4-トリアゾール - 1-イル) メチル] プロピル = 5-シアノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾアート (666.1 mg, 0.95 mmol) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、4 - (N, N-ジメチルアミノ) ピリジン (231.9 mg, 1.90 mmol)、(4-メチル - 1-ピペラジニル) 酢酸 (J. Med. Chem., 43 巻, 1493 頁 (2000 年) に記載 ; 270.3 mg, 1.71 mmol)、及び 1-エ

10 チル - 3 - (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (546.2 mg, 2.85 mmol) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌後、ジクロロメタンで希釈し、有機層を水、次いで飽和食塩水で洗浄した。溶媒を減圧下で留去し、得られた残留物をリサイクル分取 HPLC [LC-908 ; 日本分析工業製 ; GPC カラム JAIGEL-1H (20 mm i.d. × 600 mm) と JAIGEL-2H (20 mm i.d. × 600 mm) を直

15 列につないで使用 ; 溶媒, クロロホルム] に付し、標記目的化合物 306.7 mg (収率 38%) を無色アモルファス状固体として得た。

NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 1.46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2.40-2.73 (11H, br), 3.02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3.37 (2H, s), 3.50 (1H, t, J=11 Hz), 3.55 (1H, t, J=11 Hz), 4.02 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.20 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.49 (2H, s), 5.54 (1H, d, J=15 Hz), 5.60 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6.73 (1H, d, J=16 Hz), 6.90-6.94 (2H, m), 6.93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz),

20

7.36-7.41 (2H, m), 7.57 (1H, t, J=8 Hz), 7.71 (1H, d, J=9 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.89 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1 Hz)

I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1276, 1182, 1167, 1142

5 マススペクトル m/z (FAB): 842 ($M^+ + 1$).

上で得た (1 R, 2 R) - 2 - [[トランス-2 - [(1 E, 3 E) - 4 - (4 - シアノ-2 - フルオロフェニル) - 1, 3 - ブタジエニル] - 1, 3 - ジオキサソ-5 - イル] チオ] - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 - [(1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール-1 - イル) メチル] プロピル = 5 - シアノ-2 -
 10 [[2 - (4 - メチル-1 - ピペラジニル) アセチル] オキシメチル] ベンゾアート (260.8 mg, 0.31 mmol) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を 0℃ に冷却し、塩化水素 (4 N 酢酸エチル溶液; 73.6 μl , 0.29 mmol) を加え、混合物を 0℃ で 5 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し標記化合物の 1 塩酸塩 277.2 mg (収率定量的) を薄黄色アモルファス状固体として得た。

15 NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.46 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 2.75 (3H, s), 3.0-3.1 (9H, br), 3.46 (2H, s), 3.55 (2H, t, J=12 Hz), 4.01 (1H, q, J=7 Hz), 4.13-4.20 (2H, m), 5.01 (1H, d, J=4 Hz), 5.47 (1H, d, J=15 Hz), 5.51 (1H, d, J=15 Hz), 5.53 (1H, d, J=15 Hz), 5.64 (1H, d, J=15 Hz), 5.86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6.58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6.74 (1H, d, J=16 Hz),
 20 6.90-6.97 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7.33-7.37 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7.58 (1H, t, J=8 Hz), 7.70 (1H, d, J=8 Hz), 7.88 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J=9, 2 Hz), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=1 Hz)

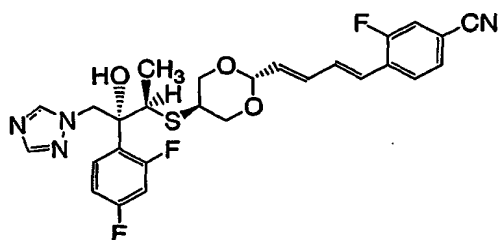
I R スペクトル ν_{\max} KBr cm^{-1} : 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1275, 1257, 1183, 1143

25 マススペクトル m/z (FAB): 842 [M (遊離塩基) $^+ + 1$].

(参考例 1)

4 - [(1 E, 3 E) - 4 - [トランス-5 - [[(1 R, 2 R) - 2 - (2, 4 - ジフ

ルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) プロピル] チオ] - 1, 3 - ジオキサシ - 2 - イル] - 1, 3 - プタジエニル] - 3 - フルオロベンゾニトリル



(1) ジエチル = 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジルホスホナート

- 5 4 - (プロモメチル) - 3 - フルオロベンゾニトリル (1.5 g, 7.0 mmol) [J. Med. Chem., 40 巻, 2064 頁 (1997 年) 参照] と亜リン酸トリエチル (1.4 g, 8.4 mmol) の混合物を 150℃ で 2 時間加熱した。混合物を減圧下濃縮し、さらに真空ポンプで吸引しながら 100℃ にて 1 時間加熱して揮発性成分を除き、標記化合物 1.97 g (収率定量的) を油状物 (冷凍庫中固化) として得た。得られた油状物はそれ以上精製することなく次の工程で用いた。
- 10 NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 1.27 (6H, t, $J=7.1$ Hz), 3.24 (2H, d, $J=22.3$ Hz), 4.00-4.05 (4H, m), 7.37 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.51 (1H, td, $J=9.2, 2.6$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} CHCl_3 , cm^{-1} : 2237, 1262, 1054, 1029

マススペクトル m/z (EI) : 271 (M^+), 139, 109 (100%), 93。

- 15 (2) 3 - フルオロ - 4 - [(1E, 3E) - 5 - オキソ - 1, 3 - ペンタジエニル] ベンゾニトリル

- (1) で得たジエチル = 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジルホスホナート (209 mg, 0.77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を -78℃ に冷却し攪拌している中へ、ブチルリチウム (ヘキサン溶液, 1.53 N, 0.5 ml, 0.77 mmol) を滴下した。溶液を -78℃
- 20 にてさらに 30 分間攪拌したのち、市販のフマルアルデヒド = モノジメチルアセタール (100 mg, 0.77 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン (2 ml) 溶液を滴下した。混合物を -78℃ にてさらに 2 時間攪拌した後、ドライアイス - アセトン浴を氷浴に替え、混合物をさらに 15 分間攪拌した。0.1 N 塩酸 (3.9 mL, 0.39 mmol) を加え、混合物を氷浴中で 30 分、室温で 1 時間攪拌した。氷浴中で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、混合物を水と酢酸エ

チルに分配した。有機層を水、食塩水で順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を除き、結晶性の残留物を酢酸エチル-ヘキサン混合溶媒から再結晶し、標記化合物 127 mg (収率 82 %) を淡黄色の結晶として得た。

融点 174-177°C

- 5 NMR スペクトル (270 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6.36 (1H, dd, $J=15, 8$ Hz), 7.14 (1H, d-like, $J=3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.28 (1H, ddd, $J=15, 8, 3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7.67 (1H, t, $J=8$ Hz), 9.68 (1H, d, $J=8$ Hz)

I R スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 2230, 1681, 1672, 1621, 1421, 1159, 1124

マスマスペクトル m/z (EI) : 201 (M^+), 172 (100%), 158, 145

- 10 元素分析 : $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}$ として

計算値 : C, 71.64; H, 4.01; N, 6.96

分析値 : C, 71.84; H, 4.27; N, 6.83.

- (3) 4-[(1E, 3E)-4-[トランス-5-[[[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]チオ]-1, 3-ジオキサ-2-イル]-1, 3-ブタジエニル]-3-フルオロベンゾニトリル (標記目的化合物)
- 15

- (2) で得た 3-フルオロ-4-[(1E, 3E)-5-オキソ-1, 3-ペンタジエニル]ベンゾニトリル (4.63 g, 23.0 mmol)、(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[[1-(ヒドロキシメチル)-2-ヒドロキシエチル]チオ]-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)-2-ブタノール (特開平 8-333350 に記載; 8.73 g, 24.3 mmol)、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (5.07 g, 26.7 mmol)、及び乾燥テトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を、室温で 30 分間放置した。混合物をロータリーエバポレータにて濃縮し、真空ポンプで室温にて吸引し乾燥した。得られた残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、上記と同様に濃縮、乾燥
- 20
- した。同様の操作をさらに 2 回繰り返した後、残渣に乾燥テトラヒドロフラン (150 ml) を加えて溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を攪拌している中へ注ぎ込んだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を除き、得られた油状の残渣をシリカゲル (500 g) を用いたカラムクロマトグラ
- 25

フイーに付し酢酸エチルーヘキサン（２：１）混合溶媒で溶出して、標記目的化合物 9.35 g（収率 74％）を淡黄色の無定形の固体として得た。

NMR スペクトル（400MHz, CDCl_3 ） δ ppm : 1.19 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.33 (1H, q, $J=7$ Hz), 3.40 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3.62 (1H, t, $J=11$ Hz), 3.64 (1H, t, $J=11$ Hz), 4.30 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.43 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4.83 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.01 (1H, s), 5.03 (1H, d, $J=14$ Hz), 5.07 (1H, d, $J=4$ Hz), 5.90 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 6.73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 7.3-7.4 (1H, m), 7.34 (1H, d, $J=9$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.79 (2H, s)

IR スペクトル ν_{max} (KBr) cm^{-1} : 2232, 1616, 1499, 1418, 1140

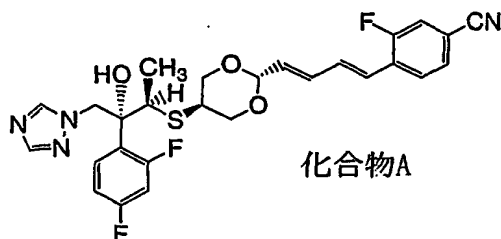
マスペクトル m/z (FAB): 543 ($M^+ + 1$)

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ -76.6° ($c=1.00$, CHCl_3).

（試験例 1）活性化化合物の生成確認試験

最初に、被験化合物約 1 mg を試験管に取り約 100 μl の蒸留水を加え、被験化合物が 10 mg/ml 以上溶解することを目視により確認した。

ヒト肝ミクロソーム（GENTEST Corporation 製；0.5 mg protein/ml）に被験化合物を初濃度 1 μM となるように溶解し、混合物を 37℃ でインキュベートした。一定時間毎に混合物より少量のサンプルを採取し、被験化合物の当初量に対する被験化合物の残存率及び活性本体である次に示す化合物 A の生成率を、HPLC 法により定量した。



実施例 5 の化合物（例示番号 5-16 の二ナトリウム塩）をインキュベートした結果を図 1 に示す。

図 1 より明らかであるように、本発明の化合物である実施例 5 の化合物（例示番号 5-16 の二ナトリウム塩）は、インキュベート開始後速やかに消失し、30 分

後には、すべてが化合物Aに変換されていることが観察された。従って、本発明の化合物は、水溶性を示し、かつ生体内において加水分解され抗真菌活性を示す化合物に変換されることが明らかとなった。

5 (試験例2) 化合物Aの抗真菌活性測定試験

被験化合物の抗真菌活性は、次の方法で測定した最小発育阻止濃度 (MICs) によって評価された。

カンジダ属についての測定方法: MICs は微量液体希釈法により測定した。被験化合物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。化合物の 2 倍段階希釈は DMSO で行い、最終的な希釈は 0.165 M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS) で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で行った。DMSO の最終濃度は 1% を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に 5.0×10^2 乃至 2.5×10^3 cells/ml になるように 0.165 M 3-(モルホリノ)プロパンスルホン酸 (MOPS) で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液 100 μ l と希釈化合物溶液 100 μ l を混合し、35 $^{\circ}$ C で 24 乃至 72 時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも 80% の増殖阻止を生じる最小化合物濃度とした。

クリプトコッカスネオフォルマンスについての測定方法: MICs は微量液体希釈法により測定した。被験化合物は DMSO に溶解した。各化合物の 2 倍段階希釈は DMSO で行い、最終的な希釈は 0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された yeast nitrogen base 培地で行った。DMSO の最終濃度は 1% を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に 5.0×10^3 乃至 2.5×10^4 cells/ml になるように 0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された yeast nitrogen base 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液 100 μ l と希釈化合物溶液 100 μ l を混合し、35 $^{\circ}$ C で 48 乃至 72 時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも 50% の増殖阻止を生じる最小化合物濃

度とした。増殖阻止の測定には、波長 485nm における吸光度を利用した。

アスペルギルス属についての測定方法：MICs は 微量液体希釈法により測定した。被験化合物は DMSO に溶解した。各化合物の 2 倍段階希釈は DMSO で行い、最終的な希釈は 0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で行った。

- 5 DMSO の最終濃度は 1%を超えなかった。接種真菌は生理食塩水中に懸濁させ、最終的に約 1.0×10^4 cells/ml になるように 0.165 M MOPS で pH 7.0 に緩衝化された RPMI1640 培地で調製した。マイクロプレートの各穴中で菌液 100 μ l と希釈化合物溶液 100 μ l を混合し、30 $^{\circ}$ C で 24 乃至 72 時間培養した。化合物を含まないコントロール穴において明らかな増殖が認められた時点で、化合物の MICs を測定した。MICs はコントロールに比べて少なくとも 80%の増殖阻止を生じる最小化合物濃度とした。

化合物の MIC 値が小さいほど抗真菌活性は強い。

化合物 A についての抗真菌活性の測定結果を表 α に示す。

表 α 抗真菌活性

15

被験化合物	MIC 値 (μ g/ml)				
	C. a. (1) ^{a)}	C. a. (2) ^{b)}	C. a. (3) ^{c)}	C. n. ^{d)}	A. f. ^{e)}
20 化合物 A	0.25	≤ 0.008	0.063	≤ 0.008	0.031

a): C. a. (1)=Candida albicans ATCC 64550.

b): C. a. (2)=Candida albicans TIMM 3164.

c): C. a. (3)=Candida albicans TIMM 3165.

25 d): C. n.=Cryptococcus neoformans TIMM 0362.

e): A. f.=Aspergillus fumigatus SANK 10569.

化合物 A は優れた in vitro 抗真菌活性を示した。

(製剤例 1) 注射剤

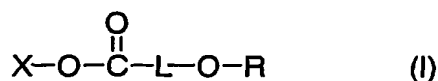
実施例 1 の化合物 5 0 0 m g を注射用蒸留水 2 5 m l に溶解し滅菌用フィルターを通した後凍結乾燥し、注射用凍結乾燥製剤とする。

[産業上の利用の可能性]

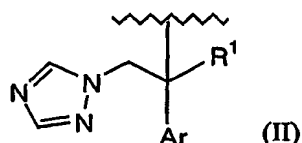
- 本発明に係る一般式(I)を有する水溶性トリアゾール抗真菌剤は、水溶性が高く、
- 5 生体内で速やかにエステル部分が開裂し抗真菌活性を示し、かつ安全であることから、医薬（特に、抗真菌剤）として（特に注射剤として）有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



[式中、Xは、一般式 (I I)



- 5 (式中、Arは、ハロゲン原子及びC₁－C₆ハロゲン化アルキル基からなる群から選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₆－C₁₀アリール基を示し、R¹は、有機残基を示す。)で表される基(但し、式X-OHで表される化合物は抗真菌活性を有する。)を示し、

Lは一般式－L^a－L^b－

- 10 [式中、L^aは、単結合、酸素原子、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₆－C₁₀アリール基、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い複素環基、又は、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₃－C₇シクロアルキル基を示し、

L^bは、置換基群αより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁－

- 15 C₅アルキレン基を示す。]で表される基を示し、

Rは、水素原子、置換基群βより選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いC₁－C₆アルカノイル基、式－C(O)－NR²R³(式中、R²及びR³は、それぞれ独立して水素原子又はC₁－C₆アルキルを示すか、或いは、R²及びR³はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。)で表される基、又は、－P(=O)(OH)₂基を示す。]

- 20

で表されるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

<置換基群α>

C₁－C₆アルキル基、C₁－C₆アルコキシ基、ハロゲン原子、シアノ基、水酸基、アミノ基、C₁－C₆アルキルアミノ基、ジC₁－C₆アルキルアミノ基、アミノC₁－C₆アルキ

ル基、 C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、ジ C_1-C_6 アルキルアミノ C_1-C_6 アルキル基、カルボキシ基、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 基、及び、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 基で1置換された C_1-C_6 アルキル基。

<置換基群 β >

- 5 水酸基、式 $-Q-NR^{2'}R^{3'}$ 〔式中、Qは、単結合又はカルボニル基を示し、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は、それぞれ独立して水素原子又は C_1-C_6 アルキルを示すか、或いは、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって4員乃至7員含窒素複素環（当該含窒素複素環は、同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基で1乃至2置換されてもよい。）を形成する基を示す。〕で表される基、カルボキシ基、 $-O-P(=O)(OH)_2$ 基、及び、 $-SO_3$
- 10 H基。

2. 請求項1において、

- L^a が置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い C_6-C_{10} アリール基、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有して
- 15 も良い複素環基、又は、置換基群 α より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い C_3-C_7 シクロアルキル基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

3. 請求項2において、

- 20 $X-O-C(=O)-$ 基と結合する $-L^a-$ 基中の炭素原子と、 $-L^b-O-R$ 基と結合する $-L^a-$ 基中の炭素原子とが互いに隣接するものであるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

4. 請求項1乃至3から選択される何れか1項において、

- 25 L^b がメチレン基又は置換基群 α より選択される同一又は異なる置換基で1乃至2置換されたメチレン基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

5. 請求項1乃至4から選択される何れか1項において、

Lが、 $-(o\text{-フェニレン})-\text{CH}_2-$ 基、又は、置換基群 α より選択される置換基で1置換された $-(o\text{-フェニレン})-\text{CH}_2-$ 基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

5 6. 請求項5において、

Lが、置換基群 α より選択される置換基で1置換された $-(o\text{-フェニレン})-\text{CH}_2-$ 基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

7. 請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項において、

10 Rが水素原子であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

8. 請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項において、

Rが置換基群 β より選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良い C_1-C_6 アルカノイル基である、トリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

15

9. 請求項1乃至請求項6から選択されるいずれか1項において、

Rが、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

20 10. 請求項1乃至請求項9から選択されるいずれか1項において、

α がメチル基、メトキシ基、ハロゲン原子、シアノ基及び $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 基からなる置換基群 α_1 であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

11. 請求項1乃至請求項10から選択されるいずれか1項において、

25 β がアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、及び、 $\text{ジC}_1-\text{C}_6$ アルキルアミノ基からなる置換基群 β_1 であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

12. 請求項11において、

β がジ C_1-C_6 アルキルアミノ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

13. 請求項12において、

- 5 β がN, N-ジメチルアミノ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

14. 請求項1乃至請求項10から選択されるいずれか1項において、

β がカルボキシ基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

- 10 15. 請求項1乃至請求項10から選択されるいずれか1項において、

β が同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基を1乃至2個有しても良い4員乃至7員含窒素複素環基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

16. 請求項15において、

- 15 β が同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基で1乃至2置換された4員乃至7員含窒素複素環基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

17. 請求項16において、

- 20 β が4-メチル-1-ピペラジニル基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

18. 請求項1乃至請求項10から選択されるいずれか1項において、

- 25 β が、式 $-C(O)-W$ (式中、Wは、同一又は異なる C_1-C_6 アルキル基を1乃至2個有しても良い4員乃至7員含窒素複素環基を示す。)で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

19. 請求項18において、

β が、式 $-C(O)-W^1$ (式中、 W^1 は、同一又は異なる C_1-C_6 アルキルで1乃至2置

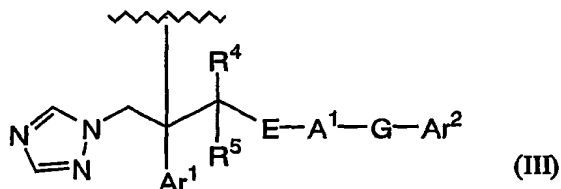
換された4員乃至7員含窒素複素環基を示す。)で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

20. 請求項19において、

- 5 β が、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

21. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

Xが、一般式(III)



- 10 [式中、 Ar^1 は、ハロゲン原子及びトリフルオロメチル基よりなる群から選択される同一又は異なる1乃至3個の置換基を有しても良いフェニル基を示し、

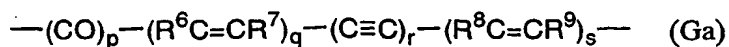
Ar^2 は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いフェニル基、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い単環式ヘテロアリール基、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いナフチル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い縮合二環式ヘテロアリール基を示し、

- 15 Eは、メチレン基、又は、式 $-S(O)_{n1}-$ (式中、 $n1$ は0乃至2の整数を示す。)で表される基を示し、

A^1 は、 C_4-C_7 シクロアルキル基又はヘテロシクリル基を示し、

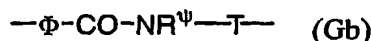
- 20 R^4 及び R^5 は、独立に水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示し、

Gは、式(Ga)



(式中、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロゲン原子を1乃至5個有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示し、

pは、0乃至1の整数を示し、
 qは、0乃至3の整数を示し、
 r及びsは、独立に0乃至2の整数を示す。)で表される基、
 又は、式 (Gb)



- 5 (式中、Φは、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いフェニレン基、又は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いナフチレン基を示し、
 R^Ψは、水素原子又はC₁–C₆アルキル基を示し、
 10 Tは、単結合、又は、直鎖若しくは分枝C₁–C₈アルキレン基を示す。)で表される基を示す。]で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

<置換基群η>

- ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、カルボキシ基、置換基群より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁–C₆アルキル基、置換基群より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁–C₆アルコキシ基、置換基群より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁–C₆アルカノイル基、置換基群より選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₂–C₆アルカノイルオキシ基、C₂–C₇アルコキシカルボニル基、C₂–C₅アルカノイルアミノ基、式–C(O)–NR^{2a}R^{3a}(式中、R^{2a}及び
 20 R^{3a}は、それぞれ独立して水素原子又はC₁–C₆アルキル基を示すか、或いは、R^{2a}及びR^{3a}はそれらが結合する窒素原子と一緒にとなって4員乃至7員含窒素複素環を形成する基を示す。)で表される基、式–S(O)_{μ1}–R^{ε1}(式中、μ₁は0乃至2の整数を示し、R^{ε1}は置換基群ηより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁–C₆アルキル基を示す。)で表される基、式–S(O)_{μ2}–O–R^{ε2}(式中、μ₂
 25 は0乃至2の整数を示し、R^{ε2}は置換基群ηより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良いC₁–C₆アルキル基を示す。)で表される基、式–O–S(O)_{μ3}–R^{ε3}(式中、μ₃は0乃至2の整数を示し、R^{ε3}は置換基群ηより選択される同一又

- は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示す。) で表される基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いイミダゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いピラゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いトリアゾリル基、置換基群 δ より選択される同一又は異なる 1 乃至 2 個の置換基を有しても良いテトラゾリル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、及び、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換された C_1-C_6 アルキル基。

<置換基群 δ >

- C_1-C_4 アルキル基、同一又は異なるハロゲン原子で 1 乃至 5 置換された C_1-C_4 アルキル基、及び、ハロゲン原子。

<置換基群 ϵ >

ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、及び、 C_1-C_6 アルコキシ基。

<置換基群 η >

ハロゲン原子、及び、水酸基。

15

22. 請求項 21 において、

Ar^2 が、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良いフェニル基、又は、置換基群 γ より選択される同一又は異なる 1 乃至 5 個の置換基を有しても良い単環式ヘテロアリール基であり、

- 20 E が、式 $-S(O)_{n1}-$ (式中、 $n1$ は 0 乃至 2 の整数を示す。) で表される基であり、
 R^4 が C_1-C_4 アルキル基であり、
 R^5 が水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、

G が、式 (Ga')



- (式中、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{8'}$ 、及び $R^{9'}$ は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロゲン原子を 1 乃至 5 個有しても良い C_1-C_6 アルキル基を示し、

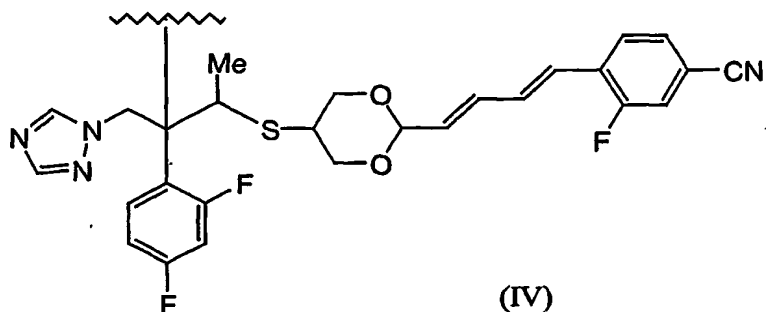
25

p' は、0 乃至 1 の整数を示し、

q' 、 r' 及び s' は、独立に 0 乃至 2 の整数を示す。) で表される基であるトリアゾー

ル化合物又はその薬理上許容される塩。

23. 請求項22において、Xが式(IV)



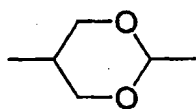
で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

5

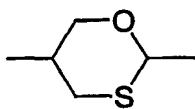
24. 請求項21において、

Eが、メチレン基であり、

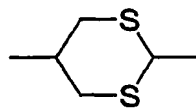
A¹が



(B1)



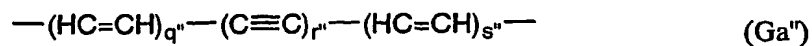
(B2)



(B3)

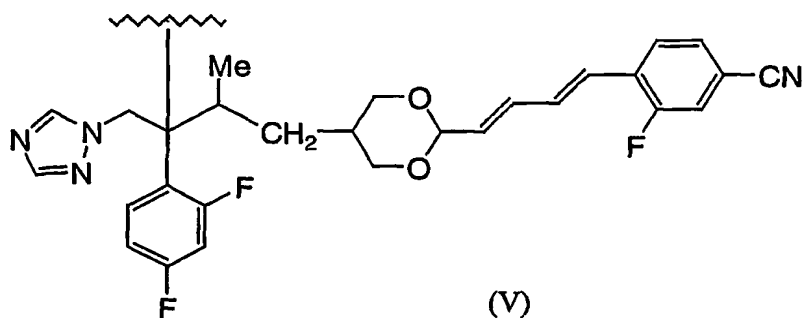
からなる群から選択される基であり、

10 Gが、式(Ga'')



(式中、 q'' は、0乃至3の整数を示し、 r'' 及び s'' は、独立に0乃至2の整数を示す。但し、 q'' 、 r'' 及び s'' の和は3以下である。)で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

15 25. 請求項24において、Xが式(V)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

26. 請求項21において、

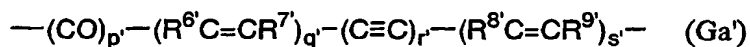
Ar²が、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い
5 ナフチル基、又は、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有し
ても良い縮合二環式ヘテロアリール基であり、

Eが式-S(O)_{n1}-（式中、n1は0乃至2の整数を示す。）で表される基であり、

R⁴がC₁-C₆アルキル基であり、

R⁵が水素原子であり、

10 Gが、式(Ga')



（式中、R^{6'}、R^{7'}、R^{8'}、及びR^{9'}は、独立に水素原子、又は、同一又は異なるハロ
ゲン原子を1乃至5個有しても良いC₁-C₆アルキル基を示し、

p'は、0乃至1の整数を示し、

q'、r'及びs'は、独立に0乃至2の整数を示す。）で表される基であるトリアゾー
15 ル化合物又はその薬理上許容される塩。

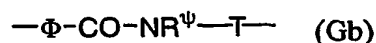
27. 請求項21において、

Ar²が、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有しても良い
フェニル基、又は、置換基群γより選択される同一又は異なる1乃至5個の置換基を有し
20 ても良いナフチル基であり、

Eが、メチレン基、又は、硫黄原子であり、

R⁵が水素原子であり、

Gが、式 (Gb)



(式中、Φは、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いフェニレン基、又は、フッ素原子および塩素原子からなる置換基群から選択される同一又は異なる1乃至2個の置換基を有しても良いナフチレン基を示し、

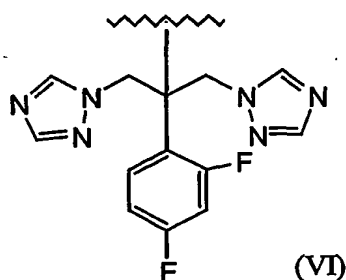
R^Ψは、水素原子又はC₁ - C₆アルキル基を示し、

Tは、単結合、又は、直鎖若しくは分枝C₁ - C₈アルキレン基を示す。) で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

10

28. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

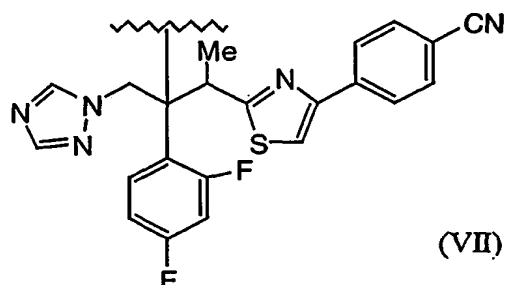
Xが、式(VI)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

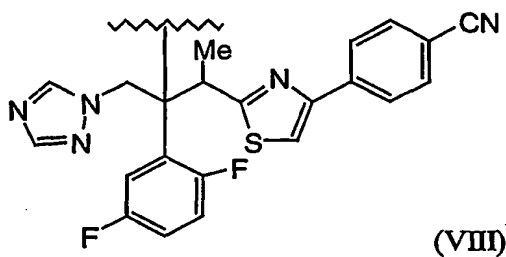
15 29. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

Xが、式(VII)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

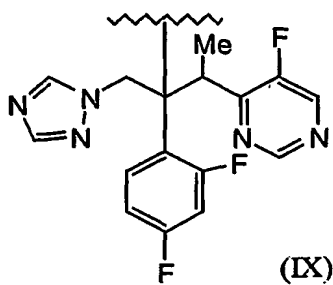
30. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、
Xが、式(VIII)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

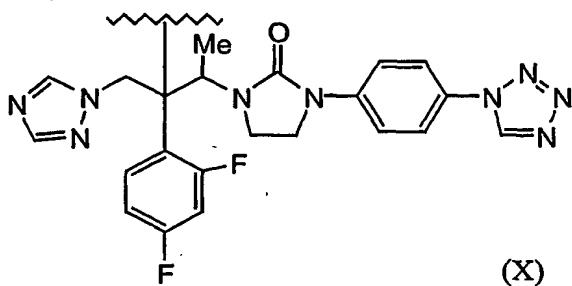
5

31. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、
Xが、式(IX)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

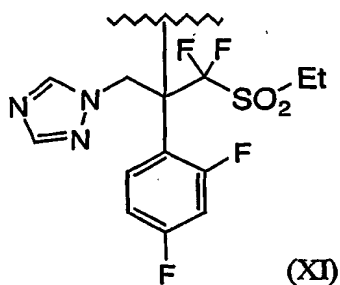
10 32. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、
Xが、式(X)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

33. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

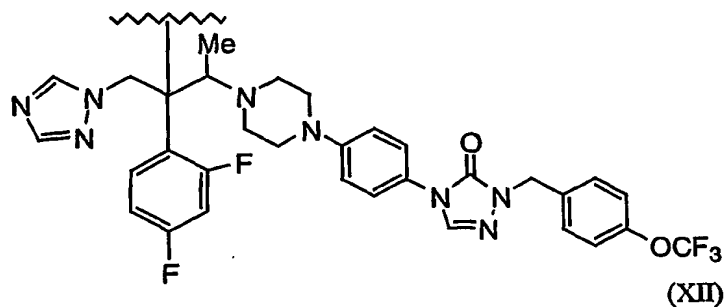
Xが、式(XI)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

5 34. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

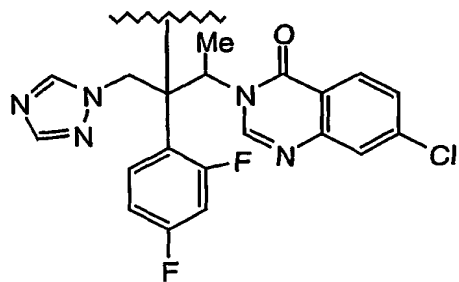
Xが、式(XII)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

35. 請求項1乃至請求項20から選択されるいずれか1項において、

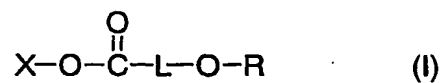
10 Xが、式(XIII)



で表される基であるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

要 約 書

一般式(I)

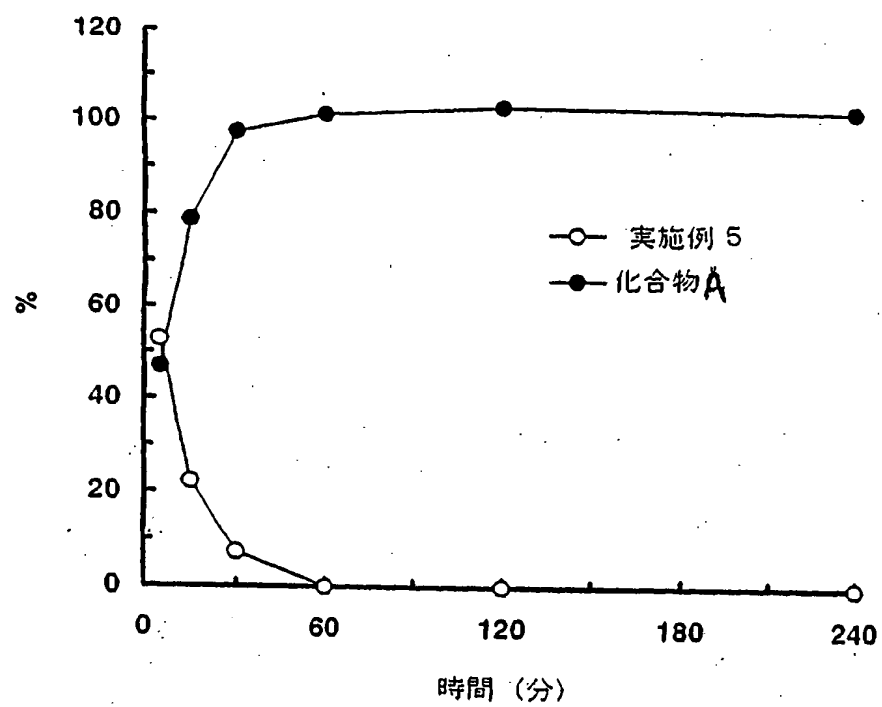


[式中、

- Xは、式X-OHで表される化合物が抗真菌活性を有する基を示し、Lは、-(隣接置換C
5 ₆-C₁₀アリール)CH₂-基等を示し、 Rは、-P(=O)(OH)₂基等を示す。]
で表されるトリアゾール化合物又はその薬理上許容される塩。

図 面

[図 1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/01500

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D405/12, 405/06, 249/08, 417/06, 403/06, 403/14, 403/12, A61K31/41, 31/675, 31/496, 31/427, 31/506, 31/4178, 31/517, C07F9/6518, 9/6558//A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D405/12, 405/06, 249/08, 417/06, 403/06, 403/14, 403/12, A61K31/41, 31/675, 31/496, 31/427, 31/506, 31/4178, 31/517, C07F9/6518, 9/6558

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1940-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/030655 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 02 June, 2000 (02.06.00), & US 2002/049334 A1	1-35
A	WO 99/61017 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.), 02 December, 1999 (02.12.99), & US 6265584 B1	1-35
A	EP 510700 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 28 October, 1992 (28.10.92), & JP 05-194429 A & US 5389663 A	1-35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 May, 2002 (08.05.02)

Date of mailing of the international search report
21 May, 2002 (21.05.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO2/01500

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/12, 405/06, 249/08, 417/06, 403/06, 403/14, 403/12, A61K31/41, 31/675, 31/496, 31/427, 31/506, 31/4178, 31/517, C07F9/6518, 9/6558 // A61P31/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/12, 405/06, 249/08, 417/06, 403/06, 403/14, 403/12, A61K31/41, 31/675, 31/496, 31/427, 31/506, 31/4178, 31/517, C07F9/6518, 9/6558

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1940-1992年
 日本国公開実用新案公報 1971-1992年
 日本国登録実用新案公報 1994-1996年
 日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/030655 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.) 2000.06.02 & US 2002/049334 A1	1-35
A	WO 99/61017 A1 (Bristol-Myers Squibb Co.) 1999.12.02 & US 6265584 B1	1-35
A	BP 510700 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1992.10.28 & JP 05-194429 A & US 5389663 A	1-35

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.02

国際調査報告の発送日

21.05.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号 100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C 9051

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

